

## PREPORUKE NAMENJENE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA U POGLEDU PRILAGOĐAVANJA DOZE I PRAĆENJA FUNKCIJE BUBREGA KOD ODRASLIH PACIJENATA SA HIV-1 INFEKCIJOM KOJI PRIMAJU TENOFOVIRDISOPROKSIL

Kod HIV pozitivnih pacijenata postoji povećan rizik od oštećenja funkcije bubrega, koji zahteva redovno praćenje funkcije bubrega, kako pre početka tako i tokom terapije tenofovirom. Specifične preporuke za odrasle pacijente koji primenjuju tenofovir opisane su u nastavku.

### Važne informacije koje je potrebno uzeti u obzir

- ✓ Pre početka terapije tenofovirom, kod svih pacijenata proveriti klirens kreatinina
- ✓ Tokom terapije tenofovirom, funkciju bubrega (klirens kreatinina i fosfate u serumu) treba redovno pratiti (nakon dve do četiri nedelje lečenja, nakon tri meseca lečenja, a zatim na svakih tri do šest meseci kod pacijenata kod kojih ne postoje faktori rizika od oštećenja funkcije bubrega) (videti Tabelu 1)
- ✓ Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega, neophodno je češće praćenje funkcije bubrega
- ✓ Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, tenofovir treba primeniti samo ukoliko očekivana korist terapije prevazilazi potencijalne rizike, a postoji mogućnost potrebe da se prilagodi dnevna doza (videti Tabelu 2) ili produži interval između doza tenofovira
- ✓ Razmotriti prekid terapije tenofovirom kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina na < 50 mL/min ili smanjenim fosfatima u serumu na < 1 mg/dL (0,32 mmol/L). Takođe, razmotriti prekid terapije tenofovirom u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega kada nije identifikovan nijedan drugi uzrok
- ✓ Treba izbegavati primenu tenofovira istovremeno sa nefrotoksičnim lekovima ili neposredno nakon upotrebe nefrotoksičnih lekova

### Bezbednosni profil tenofovira i bubrežna funkcija

U kliničkim studijama i postmarketinškom praćenju bezbednosti prijavljeni su slučajevi bubrežne insuficijencije, oštećenja funkcije bubrega i proksimalne renalne tubulopatije (uključujući Fanconi-jev sindrom). Kod pojedinih pacijenata proksimalna renalna tubulopatija povezana je sa miopatijom, osteomalacijom (manifestuje se kao bol u kostima i često doprinosi frakturama), rabdomiolizom, mišićnom slabosti, hipokalemijom i hipofosfatemijom.

### Praćenje funkcije bubrega

Preporuke za praćenje funkcije bubrega kod pacijenata bez faktora rizika od oštećenja funkcije bubrega pre i tokom lečenja tenofovirom navedene su u Tabeli 1. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od oštećenja funkcije bubrega neophodno je češće praćenje funkcije bubrega.

Tabela 1: Praćenje funkcije bubrega kod pacijenata bez faktora rizika od oštećenja funkcije bubrega

	Pre uvođenja tenofovira	Tokom prva 3 meseca primene tenofovira	>3 meseca primene tenofovira
Učestalost	na početku	nakon 2. do 4. nedelje i u 3. mesecu	svakih 3 do 6 meseci
Parametar	klirens kreatinina	klirens kreatinina i fosfati u serumu	klirens kreatinina i fosfati u serumu

Ako su fosfati u serumu < 1,5 mg/dL (0,48 mmol/L) ili klirens kreatinina smanjen na < 50 mL/min, potrebno je ponovo proceniti funkciju bubrega u roku od 1 nedelje, uključujući merenje koncentracije glukoze u krvi, kalijuma u krvi i glukoze u urinu.

Takođe treba razmotriti prekid terapije tenofovirom kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina na < 50 mL/min ili smanjenim fosfatima u serumu na < 1 mg/dL (0,32 mmol/L) ili u slučaju progresivnog slabljenja funkcije bubrega kada nije identifikovan nijedan drugi uzrok.

Treba izbegavati primenu tenofovira istovremeno sa nefrotoksičnim lekovima ili neposredno nakon upotrebe nefrotoksičnih lekova i lekova koji se na nivou bubrega sekretuju istim putem; ukoliko nije moguće izbeći istovremenu primenu, funkcija bubrega se mora nedeljno pratiti.

Povećan rizik od oštećenja funkcije bubrega prijavljen je kod pacijenata koji su primali tenofovir u kombinaciji sa ritonavirovom ili inhibitorima proteaze pojačanim kobicistatom. Kod tih pacijenata neophodno je pažljivo praćenje funkcije bubrega. Kod pacijenata sa faktorima rizika od oštećenja funkcije bubrega, istovremenu primenu tenofovira sa inhibitorima proteaze pojačanim kobicistatom treba pažljivo proceniti.

Zabeleženi su slučajevi akutne bubrežne insuficijencije nakon uvođenja terapije visokim dozama nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL) ili terapije koja uključuje više različitih NSAIL, kod pacijenata koji su na terapiji tenofovirom i sa faktorima rizika za bubrežnu disfunkciju. Ako se tenofovir primenjuje istovremeno sa NSAIL, potrebno je pratiti funkciju bubrega na odgovarajući način.

### Primena kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, tenofovir treba primeniti samo ukoliko očekivana korist terapije prevazilazi potencijalne rizike, i preporučuje se pažljivo praćenje funkcije bubrega. Tenofovir se uglavnom eliminiše preko bubrega i izloženost tenofoviru se povećava kod pacijenata sa disfunkcijom bubrega. Ograničeni podaci iz kliničkih studija sugerišu primenu tenofovira jednom dnevno kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 50-80 mL/min).

Za terapiju HIV-1 infekcije kod odraslih pacijenata kod kojih primena čvrstih farmaceutskih oblika nije moguća ili kada je neophodno smanjivanje doze koje se ne može postići primenom film tableta sa 245 mg tenofoviridisoprosila ili fiksne kombinacije koja sadrži tenofoviridisoprosil, treba proveriti dostupnost drugih pogodnih formulacija. Ukoliko nije dostupna alternativna terapijska opcija, mogu se primeniti produženi intervali između doza film tableta sa 245 mg tenofoviridisoprosila, kao što je prikazano u Tabeli 2. Ograničeni podaci iz kliničkih studija sugerišu da produženi interval doziranja nije optimalan i može da rezultuje povećanjem toksičnosti i eventualno neodgovarajućim odgovorom.

Tabela 2: Prilagođavanje preporučene dnevne doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega

	Klirens kreatinina (mL/min)			Pacijenti na hemodijalizi
	50–80	30–49*	10–29*	
tenofovir	Primena 245 mg jednom dnevno (prilagođavanje nije moguće kod leka Tenofovir disoprosil Mylan)	Primena 245 mg svakih 48 sati	Primena 245 mg svakih 72-96 sati (doziranje 2 puta nedeljno)	Može se primeniti 245 mg tenofovir disoprosila svakih 7 dana nakon završetka sesije hemodijalize**

\*Ova podešavanja doze nisu potvrđena u kliničkim studijama. Zato je potrebno pažljivo praćenje kliničkog odgovora na terapiju i funkcije bubrega.

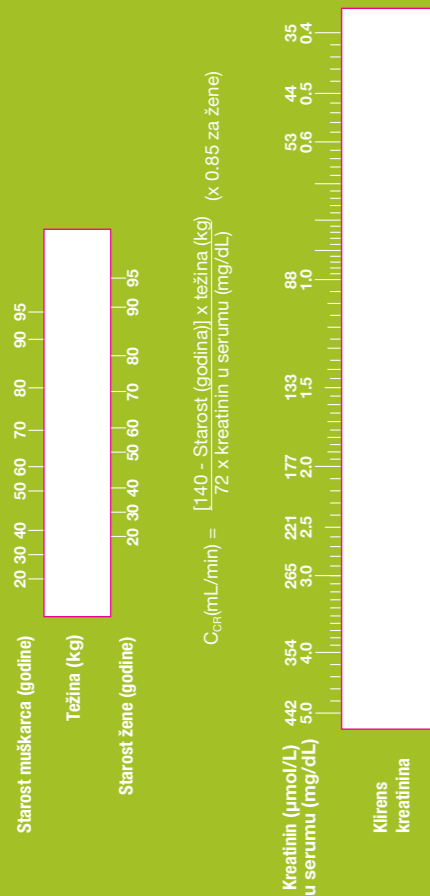
\*\*Pretpostavka je da se obave 3 hemodijalize nedeljno, da svaka traje približno 4 sata ili da kumulativno traju 12 sati. Nije moguće dati preporuke za doziranje tenofovira kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 10 mL/min koji nisu na hemodijalizi.

Key:  
Keyline (non print) ———  
Cut line: ———  
Fold line: - - -  
Glue area: ■■■■■

## Klizni lenjir za očitavanje vrednosti klirensa kreatinina

### Uputstvo za upotrebu

1. Izjednačite težinu pacijenta sa njegovim godinama
2. Bez pomeranja skale, možete očitati vrednost kreatinina u serumu i klirensa kreatinina



### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:
  - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
  - telefaksom na (011) 3951 130 ili
  - elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Tenofovir disoproxil Mylan, Predstavništvo BGP Products Switzerland GmbH Beograd – Novi Beograd, Bulevar Mihajla Pupina 115a 11 070 Novi Beograd, Srbija [pv.serbia@mylan.com](mailto:pv.serbia@mylan.com)

### Dodatni primerci edukativnog materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primercima edukativnog materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lek Tenofovir disoproxil Mylan: Predstavništvo BGP Products Switzerland GmbH Beograd – Novi Beograd, Bulevar Mihajla Pupina 115a, 11 070 Novi Beograd, Srbija [pv.serbia@mylan.com](mailto:pv.serbia@mylan.com)

Edukativni materijal za lek Tenofovir disoproxil Mylan dostupan je u elektronskoj formi na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), u okviru podnaslova Upravljanje rizicima: <https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbedonosne-informacije/>.

Edukativni materijal je odobren od strane ALIMS-a pod brojem 515-06-00475-2018-2-005 od 30.08.2019.

MYL-RS-ED-08-18-TEN-002

**PREPORUKE NAMENJENE ZDRAVSTVENIM RADNICIMA U POGLEDU PRILAGOĐAVANJA DOZE I PRAĆENJA FUNKCIJE BUBREGA KOD ODRASLIH PACIJENATA SA HIV-1 INFEKCIJOM KOJI PRIMAJU TENOFOVIRDISOPROKSIL**

 Mylan

