

Risicominimalisatie materiaal betreffende Tenofovirdisoproxil-bevattende producten voor voorschrijvers

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlijn
Duitsland

December 2017

Risico minimalisatie materialen betreffende tenofovirdisoproxil volwassen patiënten and adolescenten met HIV of HBV en nierfunctiestoornissen

Geachte heer / mevrouw,

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen willen wij u graag informeren over risico minimalisatie materialen voor 245 mg tenofovirdisoproxil filmomhulde tabletten, voor de behandeling van HIV-1 of chronische hepatitis B in volwassenen en adolescenten.

Deze materialen bevatten aanbevelingen om belangrijke risico's van dit geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Samenvatting

Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis, waarvoor bepaling van de nierfunctie bij aanvang en later nodig is. Voor die volwassen patiënten met op tenofovirdisoproxil-gebaseerde regimes worden specifieke aanbevelingen vermeld.

- Indien u 245 mg tenofovirdisoproxil filmomhulde tabletten overweegt voor te schrijven of voorschrijft, verzoeken wij u de voorlichtingsbrochure voor voorschrijvers te lezen.

Bijgevoegd vindt u risico minimalisatie materialen. U kunt extra materiaal opvragen via onderstaand adres.

Met vriendelijke groet,

Anne Schmidt
Apothekerin / Pharmacist
Regulatory Affairs Manager

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10, 13435 Berlijn, Duitsland
Tel.: +49 30 71094-4303
FAX: +49 30 71094-4250
Email: Anne.Schmidt@aristo-pharma.de

Bijlage:

Map met de volgende inhoud:

- Voorlichtingsbrochure over HIV en nierfunctiestoornissen bij volwassen voor voorschrijvers
- Voorlichtingsbrochure over HBV en nierfunctiestoornissen bij volwassen voor voorschrijvers
- Voorlichtingsbrochure over HIV en nierfunctiestoornissen bij adolescenten (12-18 jaar) voor voorschrijvers.
- Voorlichtingsbrochure over HBV en nierfunctiestoornissen bij adolescenten (12-18 jaar) voor voorschrijvers.

BROCHURE CONTROLE NIERFUNCTIE BIJ BEHANDELING VAN VOLWASSENEN MET HIV

De risico minimalisatie materialen voor tenofovirdisoproxil-bevattende producten zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis.

- * Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- * Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.
- * Bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient de dosering te worden aangepast.

HIV-positieve patiënten hebben een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis, waarvoor bepaling van de nierfunctie bij aanvang en later nodig is ¹. Voor die volwassen patiënten met op tenofovirdisoproxil-gebaseerde regimes worden hieronder specifieke aanbevelingen vermeld.

Belangrijke aandachtspunten

- * Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- * Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd (na een behandeling van twee tot vier weken, na een behandeling van drie maanden en daarna om de drie tot zes maanden bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren) (zie tabel 1).
- * Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- * Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofovirdisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, terwijl de dagelijkse dosis van tenofovirdisoproxil mogelijk moet worden aangepast of het doseringsinterval van tenofovirdisoproxil mogelijk moet worden verlengd (zie tabel 2).
- * Bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient overwogen te worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.
- * Het gelijktijdige of recente gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen moet worden vermeden.

Veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil voor de nieren

In klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil en postmarketing veiligheidsbewaking zijn zeldzame gevallen van nierfalen, nierfunctiestoornis en proximale tubulopathie (inclusief fanconisyndroom) gerapporteerd. Bij sommige patiënten is proximale niertubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen), rhabdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.

Controle van de nierfunctie

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil worden in tabel 1 vermeld. Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren¹

	Vóór tenofovirdisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden met tenofovirdisoproxil	> 3 maanden met tenofovirdisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Om de 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als serumfosfaat < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is, of de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min bij een patiënt die tenofovirdisoproxil krijgt, moet de nierfunctie binnen 1 week opnieuw worden gecontroleerd, inclusief bepalingen van bloedglucose, kaliumgehalte in het bloed en glucosegehalte in de urine. Bovendien dient overwogen te worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) of bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.²

Het gebruik van tenofovirdisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel en geneesmiddelen die via dezelfde weg worden uitgescheiden; indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de nierfunctie wekelijks worden gecontroleerd. Bij patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen in combinatie met een proteaseremmer met ritonavir of cobicistat als booster is een groter risico van nierfunctiestoornis gemeld. Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwlettend worden opgevolgd. Bij patiënten met risicofactoren voor de nieren moet de gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met een proteaseremmer met booster zorgvuldig worden afgewogen.²

Na het instellen van een hoge dosis of meerdere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en met risicofactoren voor nierdisfunctie. Als tenofovirdisoproxil tegelijkertijd met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie naar behoren worden gecontroleerd.

Gebruik bij nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofovirdisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, en wordt aanbevolen om de nierfunctie nauwlettend op te volgen. Tenofovirdisoproxil wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan tenofovir neemt toe bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaaldaagse dosering van tenofovirdisoproxil bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min). Een verlaagde dagelijkse dosis van tenofovirdisoproxil wordt aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, met inbegrip van hemodialysepatiënten. Indien dosisverlaging niet mogelijk is, kunnen langere doseringsintervallen worden gebruikt. De richtlijnen voor aanpassing van het doseringsinterval voor patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2: Aanpassingen van het doseringsinterval voor patiënten met een nierfunctiestoornis

	Creatinineklaring (ml/min)			Hemodialyse patiënten
	50-80	30-49	10-29	
Vaste dosiscombinatie efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min).		
Vaste Dosiscombinatie emtricitabine 200 mg en Tenofoviridisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Elke 48 uur*	Niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten die hemodialyse nodig hebben.	
Tenofoviridisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Om de 48 uur**	Ernstige nierfunctiestoornis – elke 72-96 uur (dosering tweemaal per week); hemodialysepatiënten – elke 7 dagen na voltooiing van een hemodialysesessie.***	

* Een aanpassing van het doseringsinterval van de vaste dosiscombinatie emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxil 245 mg wordt aanbevolen voor patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min. Deze aanpassing van het doseringsinterval is niet bevestigd in klinisch onderzoek; de klinische respons op de behandeling moet bij deze patiënten nauwlettend worden opgevolgd. Beperkte gegevens van klinisch onderzoek wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en dat het zou kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit en eventueel een ontoereikende respons.

** De aanpassing van het doseringsinterval van tenofoviridisoproxil 245 mg bij patiënten met een matige (creatinineklaring van 30 tot 49 ml/min) en ernstige (minder dan 30 ml/min) nierfunctiestoornis is niet bevestigd in klinisch onderzoek en de klinische respons op de behandeling moet bij deze patiënten nauwlettend worden opgevolgd. Beperkte gegevens van klinisch onderzoek wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en dat het zou kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit en eventueel een ontoereikende respons.

*** In de veronderstelling van 3 hemodialysesessies per week van elk ongeveer 4 uur of na 12 uur cumulatieve hemodialyse. Voor patiënten die geen hemodialyse nodig hebben, die tenofoviridisoproxil 245 mg krijgen en die een creatinineklaring hebben van < 10 ml/min kunnen geen aanbevelingen voor de dosering worden gegeven.

Aanvullende informatie betreffende tenofoviridisoproxil-bevattende producten is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op <https://www.cbg-meb.nl/>

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

Referenties

1. Gupta S.K. et al. Clin Infect Dis 2005;40:1559-1585

BROCHURE CONTROLE NIERFUNCTIE BIJ BEHANDELING VAN VOLWASSENEN MET CHRONISCHE HEPATITIS B (HBV)

De risico minimalisatie materialen voor tenofovirdisoproxil-bevattende producten zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis.

- * Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- * Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.
- * Bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient de dosering te worden aangepast.

Belangrijke aandachtspunten

- * Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- * Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd (na een behandeling van twee tot vier weken, na een behandeling van drie maanden en daarna om de drie tot zes maanden bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren) (zie tabel 1).
- * Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- * Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofovirdisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, terwijl de dagelijkse dosis van tenofovirdisoproxil mogelijk moet worden aangepast of het doseringsinterval van tenofovirdisoproxil mogelijk moet worden verlengd (zie tabel 2).
- * Bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient overwogen te worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.
- * Het gelijktijdige of recente gebruik van nefrotxische geneesmiddelen moet worden vermeden.

Veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil voor de nieren in onderzoek naar chronische hepatitis B (CHB)

In onderzoek met patiënten met gecompenseerde CHB werd bij $\leq 1,5\%$ van de patiënten die tenofovirdisoproxil kregen gedurende 288 weken een nierprobleem vastgesteld (toename met $\geq 0,5$ mg/dl in serumcreatinine, serumfosfaat < 2 mg/dl of creatinineklaring < 50 ml/min).¹

Postmarketing veiligheidsbewaking (alle indicaties)

In klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil en postmarketing veiligheidsbewaking zijn zeldzame gevallen van nierfalen, nierfunctiestoornis en proximale tubulopathie (inclusief fanconisyndroom) gerapporteerd. Bij sommige patiënten is proximale niertubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie

(gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen), rabdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.

Controle van de nierfunctie

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil worden in tabel 1 hieronder vermeld. Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren

	Vóór tenofovirdisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden met tenofovirdisoproxil	> 3 maanden met tenofovirdisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Om de 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als serumfosfaat < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min bij een patiënt die tenofovirdisoproxil krijgt, moet de nierfunctie binnen 1 week opnieuw worden gecontroleerd, inclusief bepalingen van bloedglucose, kaliumgehalte in het bloed en glucosegehalte in de urine. Bovendien dient overwogen te worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) of bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel en geneesmiddelen die via dezelfde weg worden uitgescheiden; indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de nierfunctie wekelijks worden gecontroleerd. Na het instellen van een hoge dosis of meerdere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en met risicofactoren voor nierdisfunctie. Als tenofovirdisoproxil tegelijkertijd met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie naar behoren worden gecontroleerd.

Gebruik bij nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofovirdisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, en wordt aanbevolen om de nierfunctie nauwlettend op te volgen. Tenofovirdisoproxil wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan tenofovir neemt toe bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaaldaagse dosering van tenofovirdisoproxil bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min). Een verlaagde dagelijkse dosis van tenofovirdisoproxil wordt aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, met inbegrip van hemodialysepatiënten. Indien dosisverlaging niet mogelijk is, kunnen langere doseringsintervallen worden gebruikt. De richtlijnen voor aanpassing van het doseringsinterval voor patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2: Aanpassingen van het doseringsinterval voor patiënten met een nierfunctiestoornis

	Creatinineklaring (ml/min)			Hemodialyse patiënten
	50-80	30-49	10-29	
Tenofoviridisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Om de 48 uur*	Ernstige nierfunctiestoornis – elke 72-96 uur (dosering tweemaal per week); hemodialysepatiënten – elke 7 dagen na voltooiing van een hemodialysesessie.**	

* De aanpassing van het doseringsinterval van tenofoviridisoproxil 245 mg bij patiënten met een matige (creatinineklaring van 30 tot 49 ml/min) en ernstige (minder dan 30 ml/min) nierfunctiestoornis is niet bevestigd in klinisch onderzoek en de klinische respons op de behandeling moet bij deze patiënten nauwlettend worden opgevolgd. Beperkte gegevens van klinisch onderzoek wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en dat het zou kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit en eventueel een ontoereikende respons.

** In de veronderstelling van 3 hemodialysesessies per week van elk ongeveer 4 uur of na 12 uur cumulatieve hemodialyse. Voor patiënten die geen hemodialyse nodig hebben, die tenofoviridisoproxil 245 mg krijgen en die een creatinineklaring hebben van < 10 ml/min kunnen geen aanbevelingen voor de dosering worden gegeven.

Aanvullende informatie betreffende tenofoviridisoproxil-bevattende producten is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op <https://www.cb-g-meb.nl/>

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

Referenties

1. Marcellin P. et al. AASLD 2012, Poster 374

BROCHURE CONTROLE NIERFUNCTIE BIJ BEHANDELING VAN ADOLESCENTEN (12-18 JAAR) MET HIV

De risico minimalisatie materialen voor tenofovirdisoproxil-bevattende producten zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis en een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).

- Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.
- Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- Tenofovirdisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescenten met een nierfunctiestoornis.
- Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).

Belangrijke aandachtspunten

- Een multidisciplinaire benadering wordt aanbevolen voor de behandeling van kinderen en adolescenten.
- Met HIV geïnfecteerde patiënten lopen bij gebruik van producten met tenofovirdisoproxil een hoger risico op een nieraandoening.
- Tenofovirdisoproxil mag niet worden gebruikt bij kinderen of adolescenten met een nierfunctiestoornis.
- Controleer creatinineklaring en serumfosfaat bij pediatrische patiënten alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd (na een behandeling van twee tot vier weken, na een behandeling van drie maanden en daarna om de drie tot zes maanden bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren) (zie tabel 1 bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren).
- Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- Beoordeel de nierfunctie opnieuw binnen 1 week als tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil wordt bevestigd dat serumfosfaat < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is.
- Indien er nierafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een nefroloog te worden geraadpleegd om onderbrekingen van de behandeling met tenofovirdisoproxil te overwegen. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.
- Het gelijktijdige of recente gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen moet worden vermeden. Indien product met tenofovirdisoproxil met nefrotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt, dient de nierfunctie nauwkeurig volgens het aanbevolen schema te worden gecontroleerd.
- Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD). De effecten van tenofovirdisoproxil, die gepaard gaan met veranderingen in BMD, op de gezondheid van het bot op lange termijn en het latere risico op fracturen zijn op dit moment nog niet bekend voor kinderen en adolescenten.
- Indien botafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een endocrinoloog en/of nefroloog te worden geraadpleegd.

Behandeling van effecten op de nieren

De effecten op het bot en niertoxiciteit op lange termijn zijn nog niet helemaal duidelijk. Bovendien is de omkeerbaarheid van niertoxiciteit ook niet helemaal duidelijk. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen zodat geval per geval de voordelen en risico's van een behandeling afgewogen kunnen worden, de aangewezen opvolging tijdens een behandeling bepaald kan worden (waaronder de beslissing om de behandeling te staken) en de noodzaak van toevoeging van supplementen overwogen kan worden.

In klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil en postmarketing veiligheidsbewaking bij volwassenen zijn gevallen van nierfalen, nierfunctiestoornis en proximale niertubulopathie (inclusief fanconisyndroom) gerapporteerd. Bij sommige patiënten is proximale niertubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen), rabdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie. Het gebruik van tenofovirdisoproxil bij adolescenten met een nierfunctiestoornis wordt niet aanbevolen. Tenofovirdisoproxil mag niet worden ingesteld bij adolescenten met een nierfunctiestoornis en moet worden gestaakt bij adolescenten die tijdens een behandeling met tenofovirdisoproxil een nierfunctiestoornis ontwikkelen.

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij adolescente patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil worden in tabel 1 hieronder vermeld. Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren

	Vóór tenofovirdisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden met tenofovirdisoproxil	> 3 maanden met tenofovirdisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Om de 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als bevestigd wordt dat serumfosfaat < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie opnieuw binnen één week worden beoordeeld, met inbegrip van metingen van bloedglucose, het kaliumgehalte in bloed en glucoseconcentraties in urine. Als nierafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een nefroloog te worden geraadpleegd zodat de behandeling met tenofovirdisoproxil eventueel onderbroken kan worden. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel en geneesmiddelen die via dezelfde weg worden uitgescheiden; indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd. Bij patiënten die tenofovirdisoproxil krijgen in combinatie met een proteaseremmer met ritonavir of cobicistat als booster is een groter risico van nierfunctiestoornis gemeld. Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwlettend worden opgevolgd. Bij patiënten met risicofactoren voor de nieren moet de gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxil met een proteaseremmer met booster zorgvuldig worden afgewogen.

Na het instellen van een hoge dosis of meerdere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en met

risicofactoren voor nierdisfunctie. Als tenofovirdisoproxil tegelijkertijd met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie naar behoren worden gecontroleerd.

Behandeling van effecten op het bot

Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de BMD.

Bij pediatrie patiënten zijn dalingen van de BMD gemeld. Bij adolescenten waren de BMD Z-scores die na 48 weken werden waargenomen bij proefpersonen die met tenofovirdisoproxil werden behandeld lager dan de scores die werden waargenomen bij proefpersonen die placebo kregen.

De effecten van tenofovirdisoproxil, die gepaard gaan met veranderingen in BMD, op de gezondheid van het bot op lange termijn en het latere risico op fracturen zijn op dit moment nog niet bekend.

Als botafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een endocrinoloog en/of nefroloog te worden geraadpleegd.

Doseringsaanbevelingen voor TDF bij kinderen en bij adolescenten

Bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een gewicht van ≥ 35 kg is de aanbevolen dosis eenmaal daags 245 mg tenofovirdisoproxil.

Aanvullende informatie betreffende tenofovirdisoproxil is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

Aanvullende informatie betreffende tenofovirdisoproxil-bevattende producten is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op <https://www.cbg-meb.nl/>

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

BROCHURE CONTROLE NIERFUNCTIE BIJ BEHANDELING VAN ADOLESCENTEN (12-18 JAAR) MET CHRONISCHE HEPATITIS B (HBV)

De risico minimalisatie materialen voor tenofovirdisoproxil-bevattende producten zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis en een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).

- Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.
- Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- Tenofovirdisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescenten met een nierfunctiestoornis.
- Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).

Belangrijke aandachtspunten

- Een multidisciplinaire benadering wordt aanbevolen voor de behandeling van kinderen en adolescenten.
- Met HIV geïnfecteerde patiënten lopen bij gebruik van producten met tenofovirdisoproxil een hoger risico op een nieraandoening.
- Tenofovirdisoproxil mag niet worden gebruikt bij kinderen of adolescenten met een nierfunctiestoornis.
- Controleer creatinineklaring en serumfosfaat bij pediatrische patiënten alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd (na een behandeling van twee tot vier weken, na een behandeling van drie maanden en daarna om de drie tot zes maanden bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren) (zie tabel 1 bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren).
- Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- Beoordeel de nierfunctie opnieuw binnen 1 week als tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil wordt bevestigd dat serumfosfaat < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is.
- Indien er nierafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een nefroloog te worden geraadpleegd om onderbrekingen van de behandeling met tenofovirdisoproxil te overwegen. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.
- Het gelijktijdige of recente gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen moet worden vermeden. Indien product met tenofovirdisoproxil met nefrotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt, dient de nierfunctie nauwkeurig volgens het aanbevolen schema te worden gecontroleerd.
- Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD). De effecten van tenofovirdisoproxil, die gepaard gaan met veranderingen in BMD, op de gezondheid van het bot op lange termijn en het latere risico op fracturen zijn op dit moment nog niet bekend voor kinderen en adolescenten.

- Indien botafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een endocrinoloog en/of nefroloog te worden geraadpleegd.

Behandeling van effecten op de nieren

De effecten op het bot en niertoxiciteit op lange termijn zijn nog niet helemaal duidelijk. Bovendien is de omkeerbaarheid van niertoxiciteit ook niet helemaal duidelijk. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen zodat geval per geval de voordelen en risico's van een behandeling afgewogen kunnen worden, de aangewezen opvolging tijdens een behandeling bepaald kan worden (waaronder de beslissing om de behandeling te staken) en de noodzaak van toevoeging van supplementen overwogen kan worden.

In klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil en postmarketing veiligheidsbewaking bij volwassenen zijn gevallen van nierfalen, nierfunctiestoornis en proximale niertubulopathie (inclusief fanconisyndroom) gerapporteerd. Bij sommige patiënten is proximale niertubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen), rbdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil bij adolescenten met een nierfunctiestoornis wordt niet aanbevolen. Tenofovirdisoproxil mag niet worden ingesteld bij adolescenten met een nierfunctiestoornis en moet worden gestaakt bij adolescenten die tijdens een behandeling met tenofovirdisoproxil een nierfunctiestoornis ontwikkelen.

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij adolescente patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil worden in tabel 1 hieronder vermeld. Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren

	Vóór tenofovirdisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden met tenofovirdisoproxil	> 3 maanden met tenofovirdisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Om de 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als bevestigd wordt dat serumfosfaat < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie opnieuw binnen één week worden beoordeeld, met inbegrip van metingen van bloedglucose, het kaliumgehalte in bloed en glucoseconcentraties in urine. Als nierafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een nefroloog te worden geraadpleegd zodat de behandeling met tenofovirdisoproxil eventueel onderbroken kan worden. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel en geneesmiddelen die via dezelfde weg worden uitgescheiden; indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd. Na het instellen van een hoge dosis of meerdere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tenofovirdisoproxil en met risicofactoren voor nierdisfunctie. Als tenofovirdisoproxil tegelijkertijd met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie naar behoren worden gecontroleerd.

Behandeling van effecten op het bot

Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de BMD.

Bij met hepatitis B geïnfecteerde adolescenten zijn dalingen van de BMD gemeld. De BMD Z-scores die na 72 weken werden waargenomen bij proefpersonen die met tenofovirdisoproxil werden behandeld, waren lager dan de scores die werden waargenomen bij proefpersonen die placebo kregen.

De effecten van tenofovirdisoproxil, die gepaard gaan met veranderingen in BMD, op de gezondheid van het bot op lange termijn en het latere risico op fracturen zijn op dit moment nog niet bekend.

Als botafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een endocrinoloog en/of nefroloog te worden geraadpleegd.

Doseringsaanbevelingen voor TDF bij kinderen en bij adolescenten

Tenofovirdisoproxil is goedgekeurd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar die ≥ 35 kg wegen met gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-ALT-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose. Bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een gewicht ≥ 35 kg is de aanbevolen dosis 245 mg tenofovirdisoproxil eenmaal daags.

Aanvullende informatie betreffende tenofovirdisoproxil-bevattende producten is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op <https://www.cbg-meb.nl/>

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.