

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) ist eine Auflage aus dem europäischen Zulassungsverfahren. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung TDF-haltiger Arzneimittel gefordert, um das Risiko einer TDF-assoziierten potentiellen Nierentoxizität zu reduzieren.

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die TDF verschreiben und zur Anwendung bringen, im Interesse der Patientensicherheit die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Diese Broschüre gibt wichtige Hinweise zum Umgang mit möglichen Wirkungen von TDF auf die Nieren und Knochen.



Hinweise für Angehörige der Heilberufe zur Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und TDF-haltigen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher

Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei pädiatrischen Patienten

TDF ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Kinder und Jugendlicher im Alter von 2 bis < 18 Jahren zugelassen, bei denen der Einsatz von First-line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Zur Anwendung bei HIV-1-infizierten Kindern im Alter von unter 2 Jahren liegen derzeit keine Daten vor.

Wichtige Hinweise zu den Dosierungsempfehlungen für Tenofoviridisoproxilfumarat in dieser Patientengruppe sind weiter unten zu finden.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis < 18 Jahren zugelassen, bei denen der Einsatz von First-line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg sollten eine Tablette Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil einmal täglich einnehmen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Wichtige Hinweise und Empfehlungen zu Tenofoviridisoproxilfumarat und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

- Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen
- Überprüfen Sie bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit TDF (alleine oder in Kombination mit Emtricitabin) die Kreatinin-Clearance und das Serumphosphat
- Unter der Behandlung mit TDF sollte die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) regelmäßig bestimmt werden (bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate) (siehe Tabelle 1)
- Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich
- TDF sollte bei Kindern oder Jugendlichen mit bestehender Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden
- Kontrollieren Sie bei einem bestätigten Serumphosphatspiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) unter der Behandlung mit TDF die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut
- Holen Sie bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien den Rat eines Nephrologen ein, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit TDF zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinu-

ierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit TDF erwogen werden

- Vermeiden Sie eine gleichzeitige oder vor Kurzem erfolgte Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln
- TDF kann eine Verminderung der Knochendichte (BMD) verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit TDF auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko bei Kindern und Jugendlichen sind zurzeit nicht bekannt
- Ziehen Sie einen Endokrinologen und/oder Nephrologen zu Rate, wenn Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet werden

Hinweise zur Wirkung auf die Nieren

Langzeiteffekte der TDF-assoziierten Knochen- und Nierentoxizität sind bislang unzureichend geklärt. Darüber hinaus ist die Nierentoxizität nicht mit völliger Sicherheit reversibel. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um in jedem Einzelfall Nutzen und Risiko einer Behandlung abzuwägen, über angemessene Überwachungsmaßnahmen zu entscheiden (einschließlich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen.

In klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung von TDF bei Erwachsenen wurden Fälle von Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen und proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom) berichtet. Bei manchen Patienten war die proximale renale Tubulopathie mit Myopathie, Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen), Rhabdomyolyse, Muskelschwäche, Hypokaliämie und Hypophosphatämie assoziiert.

Die Anwendung von TDF bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen. Eine Behandlung mit TDF sollte bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen und bei Kindern und Jugendlichen, die während der Behandlung mit TDF eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

Die Empfehlungen für die Überwachung der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung vor und während der Behandlung mit TDF sind in Tabelle 1 zu finden. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Tabelle 1: Überwachung der Nierenfunktion bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung

	Vor der Behandlung mit TDF	Während der ersten 3 Behandlungsmonate unter TDF	Ab dem 4. Behandlungsmonat unter TDF
Häufigkeit	Zu Beginn	nach 2 bis 4 Wochen und nach 3 Monaten	alle 3 bis 6 Monate
Parameter	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat

Bei einem bestätigten Serumphosphatspiegel von $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollten auch Blutzucker, Kaliumkonzentration im Blut und Glucosekonzentration im Urin bestimmt werden. Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit TDF zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit TDF erwogen werden.

Bei gleichzeitiger oder vor Kurzem erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln oder Wirkstoffen, die ebenfalls renal ausgeschieden werden, sollte die Anwendung von TDF vermieden werden. Falls eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Bei Patienten, die TDF in Kombination mit einem mit Ritonavir oder Cobicistat geboosterten Proteasehemmer erhielten, wurde ein höheres Risiko für eine Nierenfunktionsstörung berichtet. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die gleichzeitige Anwendung von TDF mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung wurden unter der Behandlung mit TDF Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nicht-steroidalen antiinflammatorischen Arzneimitteln (NSAIDs) berichtet. Falls TDF gleichzeitig mit einem NSAID verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Hinweise zur Wirkung auf die Knochen

TDF kann eine Verminderung der Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) verursachen.

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei Jugendlichen waren nach 48 Wochen die BMD Z-Scores* der Patienten, die TDF erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Nach 48 Wochen waren die BMD Z-Scores der Kinder, die zu TDF wechselten, niedriger als die derjenigen, die ihre Stavudin- oder Zidovudin-haltige Therapie beibehielten.

Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit TDF auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind zurzeit nicht bekannt.

Werden Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.

* Der BMD Z-Score vergleicht die Knochendichte des Patienten mit einem in Bezug auf Alter, Geschlecht und Ethnizität vergleichbaren Normalkollektiv und beschreibt die Anzahl der Standardabweichungen der Knochendichte vom Mittelwert des Vergleichskollektivs.

Dosierungsempfehlungen für Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Kindern und Jugendlichen

TDF und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil sind – abhängig von Alter und Gewicht – in den folgenden Stärken und Darreichungsformen zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten erhältlich:

Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	TDF Stärke und Darreichungsform (einmal täglich)*	Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Stärke und Darreichungsform (einmal täglich) ^a
12 bis < 18	≥ 35	245 mg Filmtablette	200 mg/245 mg Filmtablette
6 bis < 12	28 bis < 35	204 mg Filmtablette	Nicht zugelassen bei Kindern unter 12 Jahren.
6 bis < 12	22 bis < 28	163 mg Filmtablette	
6 bis < 12	17 bis < 22	123 mg Filmtablette	
2 bis < 18	≥ 10	33 mg/g Granulat	

* Heumann vermarktet nur die 245 mg Filmtabletten.

^a Emtricitabin und TDF stehen auch als Einzelpräparate für die Behandlung einer HIV-1-Infektion zur Verfügung, falls ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil notwendig ist. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Für weitere Informationen lesen Sie bitte die Fachinformationen von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Heumann 200 mg/245 mg Filmtabletten und Tenofovirdisoproxil Heumann 245 mg Filmtabletten. Bitte beachten Sie auch das Schulungsmaterial für Tenofovirdisoproxil Heumann 245 mg.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.