INFORMATIONSMATERIAL FÜR ÄRZTE FÜR DIE HIV-THERAPIE BEI ERWACHSENEN MIT TENOFOVIRDISOPROXIL

Dieses Informationsmaterial zur Anwendung von Tenofovirdisoproxil wurde als Teil der Zulassungsauflagen erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung des Arzneimittels beauflagt, um das Risiko des Auftretens von Nierenschäden zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tenofovirdisoproxil zu erhöhen. Dieses Informationsmaterial ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Tenofovirdisoproxil verschreiben und zur Anwendung bringen, sowie Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Empfehlungen für medizinisches Fachpersonal zur Überwachung der Nierenfunktion und zur Anpassung der Dosierung bei der Anwendung von Tenofovirdisoproxil bei erwachsenen Patienten

Für Patienten mit HIV besteht die Gefahr von Nierenschäden im Zusammenhang mit der Anwendung von Präparaten, die Tenofovirdisoproxil enthalten. Spezielle Empfehlungen für erwachsene Patienten, die mit Therapieregimen auf Basis von Tenofovirdisoproxil behandelt werden, sind unten aufgeführt.

Wichtige Aspekte für die Behandlung:

- Ermitteln Sie vor der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil die Kreatinin-Clearance bei allen Patienten (Kreatinin-Clearance-Rechenschieber).
- Die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) sollte regelmäßig während der Behandlung überwacht werden (Kontrollen bei Patienten ohne Risiko für Nierenfunktionsstörungen: 2 - 4 Wochen nach Behandlungsbeginn, dann nach 3 Behandlungsmonaten, anschließend alle 3 bis 6 Monate, siehe Tabelle 1).
- Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.
- Verwenden Sie bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion Tenofovirdisoproxil nur, wenn der potentielle Nutzen das mögliche Risiko überwiegt und verlängern Sie ggf. das Dosierungsintervall (siehe Tabelle 2).
- Erwägen Sie bei Patienten, bei denen während der Therapie die Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min abgesunken ist oder der Serumphosphatwert auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) zurückgegangen ist, eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxil. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxil erwogen werden.
- Vermeiden Sie die Anwendung von Tenofovirdisoproxil zusammen mit einem nephrotoxischen Arzneimittel oder kurz nach erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel.

Renales Sicherheitsprofil von Tenofovirdisoproxil

Es wurden seltene Fälle von Nierenfunktionsstörungen, akutem Nierenversagen und proximaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) beobachtet. Bei einigen Patienten ging eine proximale renale Tubulopathie einher mit Myopathie, Osteomalazie (Knochenschmerzen, selten beitragend zu Frakturen), Rhabdomyolyse, Muskelschwäche, Hypokaliämie und Hypophosphatämie.

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

	1. Kontrolle	**2. Kontrolle**	**3. Kontrolle**	**weitere Kontrollen**
Zeitpunkt	vor Beginn der Behandlung	nach 2 - 4 Wochen	nach 3 Monaten	alle 3 - 6 Monate
Parameter	Kreatinin-Clearance	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat

* Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich

Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil zusammen mit einem nephrotoxischen Arzneimittel oder kurz nach erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel (z. B. Aminoglykoside, Amphotericin B, Foscarnet, Ganciclovir, Pentamidin, Vancomycin, Cidofovir oder Interleukin-2) oder mit Arzneimitteln, die über denselben renalen Stoffwechselweg sezerniert werden, sollte vermieden werden. Wenn eine gleichzeitige Anwendung erforderlich ist, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert werden.

Bei Patienten, die Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

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

Bei einem Absinken des Serumphosphats auf < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder einem Absinken der Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden, einschließlich der Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glucosekonzentration im Urin.

Bei Patienten mit einer Abnahme der Kreatinin-Clearance auf < 50 ml/min oder Abnahme des Serumphosphatspiegels auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxil erwogen werden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxil erwogen werden.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte Tenofovirdisoproxil nur verwendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt und eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion gewährleistet ist. Tenofovir wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden und die Exposition gegenüber Tenofovir steigt bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Basierend auf begrenzten Daten aus klinischen Studien bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50 - 80 ml/min) wird eine einmal tägliche Einnahme von Tenofovirdisoproxil empfohlen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 30 - 49 ml/min werden eine Dosisreduktion oder verlängerte Dosierungsintervalle empfohlen (siehe Tabelle 2), um reduzierte Tenofovirdisoproxil-Tagesdosen sicherzustellen.

Da angemessene Dosisanpassungen mit diesem Arzneimittel aufgrund fehlender alternativer Tablettenstärken nicht vorgenommen werden können, wird die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und bei Hämodialysepatienten nicht empfohlen. Wenn keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, können verlängerte Dosierungsintervalle angewendet werden.

Zur Anpassung der Tagesdosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wird die Verwendung geeigneter Darreichungsformen wie die des Tenofovirdisoproxil-Granulats zu 33 mg/g (falls verfügbar) empfohlen. Für Patienten, für die diese Darreichungsform nicht geeignet ist und für die keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, können verlängerte Dosierungsintervalle angewendet werden (siehe Tabelle 2).

Empfehlungen zum Dosierungsintervall bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 50 ml/min sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: Anpassung des Dosierungsintervalls bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

	Kreatinin-Clearance (ml/min)*			**Hämodialyse**
	≥ 50	**30 - 49**	**10 - 29**	
Dosierungsintervall 245 mg Tenofovirdisoproxil	alle 24 h	alle 48 h**	alle 72 - 96 h bzw. zweimal wöchentlich	einmal wöchentlich***

* bezogen auf das Idealgewicht

** Diese Anpassungen des Dosierungsintervalls beruhen nicht auf Daten aus klinischen Studien. Simulationen zeigen, dass die verlängerten Dosierungsintervalle möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten. Deshalb müssen das klinische Ansprechen und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

*** Im Allgemeinen eine Dosis pro Woche, wobei von wöchentlich drei Hämodialysesitzungen von jeweils ca. 4 Stunden Dauer ausgegangen wird bzw. nach Abschluss einer Hämodialyse von 12 Stunden Dauer. Für Patienten, die keine Hämodialyse erhalten und eine Kreatinin-Clearance < 10 ml/min aufweisen, konnten keine Dosisempfehlungen aufgestellt werden.

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.

HEUMANN

HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50, 90449 Nürnberg
www.heumann.de