Risico minimalisatie materiaal betreffende tenofovirdisoproxil

**HIV pediatrische voorlichtingsbrochure**

De risico minimalisatie materialen voor tenofovirdisoproxil 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.

Deze brochure bevat belangrijk advies over de behandeling van de potentiële effecten van tenofovir op de nieren en botten bij adolescenten van 12 - <18 jaar met HIV-infectie, en over de dosisaanbevelingen voor tenofovir in deze patiëntenpopulatie.

*Belangrijke punten om in overweging te nemen*

- ✓ Voor de behandeling van adolescenten wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen.
- ✓ Bij alle patiënten moet vóór de instelling van de behandeling met tenofovir de creatinineklaring en het serumfosfaat worden gecontroleerd.
- ✓ Tijdens de behandeling met tenofovir moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden bepaald (bij patiënten zonder renale risicofactoren na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna om de drie tot zes maanden) (Zie Tabel 1).
- ✓ Bij patiënten bij wie een risico op nierinsufficiëntie bestaat, moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.
- ✓ Tenofovir mag niet worden gebruikt bij adolescente patiënten met nierfunctiestoornissen.
- ✓ Als het serumfosfaat tijdens de behandeling met tenofovir < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) wordt, moet de nierfunctie binnen 1 week opnieuw worden onderzocht.
- ✓ Als het vermoeden bestaat dat er afwijkingen in de nieren zijn of als er afwijkingen worden vastgesteld, moet in overleg met een nefroloog worden overwogen om de behandeling met tenofovir te onderbreken. In gevallen van progressieve verslechtering van de nierfunctie waarin geen andere oorzaken kunnen worden aangewezen, moet ook

worden overwogen om de behandeling met tenofovir te onderbreken.

- ✓ Vermijd gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen.
- ✓ Tenofovir kan vermindering van de botmineraaldichtheid (BMD) veroorzaken. De effecten van de met tenofovir geassocieerde veranderingen in de BMD op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op fracturen, zijn op dit moment niet bekend voor adolescenten.
- ✓ Als het vermoeden bestaat dat er botafwijkingen zijn of als er afwijkingen worden vastgesteld, moet overleg worden gepleegd met een endocrinoloog en/of een nefroloog.

*Behandeling van effecten op de nieren*

Over de langetermijn effecten van bot- en niertoxiciteit bestaan twijfels. Bovendien kan niet met zekerheid worden vastgesteld of niertoxiciteit reversibel is. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om per geval een baten-risicoanalyse van de behandeling uit te voeren, de juiste monitoringprocedure tijdens de behandeling te kiezen (inclusief de keuze voor stopzetting van de behandeling) en de noodzaak voor supplementatie te overwegen.

Tijdens klinisch onderzoek met tenofovir onder volwassenen en veiligheidstoezicht onder volwassenen na het in de handel brengen van tenofovir zijn er gevallen van nierfalen, nierinsufficiëntie en proximale renale tubulopathie gemeld (waaronder het syndroom van Fanconi). Bij sommige patiënten werd proximale renale tubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (wat tot uiting komt als botpijn en soms bijdraagt aan fracturen), rhabdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.

Tenofovir wordt niet aanbevolen voor gebruik bij adolescenten met nierinsufficiëntie. Tenofovir mag niet worden ingesteld bij adolescenten met nierinsufficiëntie en moet worden stopgezet bij adolescenten die tijdens de behandeling met tenofovir nierinsufficiëntie krijgen.

In Tabel 1 hieronder worden de aanbevelingen voor de controle van de nierfunctie beschreven bij adolescente patiënten zonder renale risicofactoren vóór en tijdens de behandeling met tenofovir. Bij patiënten bij wie een risico op nierinsufficiëntie bestaat, moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder renale risicofactoren

| | **Vóór de behandeling met tenofovir** | **Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling met tenofovir** | **> 3 maanden behandeling met tenofovir** |
|---|---|---|---|
| **Frequentie** | Bij baseline | Na 2 tot 4 weken en 3 maanden | Elke 3 tot 6 maanden |
| **Parameter** | Creatinineklaring en serumfosfaat | Creatinineklaring en serumfosfaat | Creatinineklaring en serumfosfaat |

Als het serumfosfaat tijdens de behandeling met tenofovir < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) wordt, moet de nierfunctie binnen 1 week opnieuw worden onderzocht en moet dit onderzoek ook metingen van het bloedglucose, het serumkalium en de glucoseconcentraties in de urine omvatten.

Als het vermoeden bestaat dat er afwijkingen in de nieren zijn of als er afwijkingen worden gedetecteerd, moet overleg worden gepleegd met een nefroloog en worden overwogen om de behandeling met tenofovir te onderbreken. In gevallen van progressieve verslechtering van de nierfunctie waarin geen andere oorzaken kunnen worden aangewezen, moet ook worden overwogen om de behandeling met tenofovir te onderbreken.

Het gebruik van tenofovir moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen en geneesmiddelen die via dezelfde route worden uitgescheiden; als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, moet de nierfunctie wekelijks worden gecontroleerd.

Bij patiënten die tenofovir in combinatie met een met ritonavir of cobicistat versterkte proteaseremmer gebruikten, is een hoger risico op nierinsufficiëntie gemeld. Bij deze patiënten met de nierfunctie nauwgezet worden gevolgd. Bij patiënten met renale risicofactoren moet de gelijktijdige toediening van tenofovir en een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden geëvalueerd.

Na instelling van hoge doses van of meerdere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) zijn bij patiënten met risicofactoren voor nierinsufficiëntie die

behandeld werden met tenofovir, gevallen van acuut nierfalen gemeld. Als tenofovir gelijktijdig wordt toegediend met een NSAID, moet de nierfunctie adequaat worden gecontroleerd.

*Behandeling van effecten op de botten*

Tenofovir kan vermindering van de BMD veroorzaken. Bij pediatrische patiënten zijn reducties in BMD gemeld. Na 48 weken waren de BMD-Z-scores bij adolescenten die tenofovir kregen, lager dan bij adolescenten die placebo kregen. Na 48 weken waren de BMD-Z-scores bij kinderen die overstapten op tenofovir lager dan bij kinderen die doorgingen met een behandeling die stavudine of zidovudine bevatte.

De effecten van de met tenofovir geassocieerde veranderingen in de BMD op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op fracturen, zijn op dit moment niet bekend.

Als het vermoeden bestaat dat er botafwijkingen zijn of als er afwijkingen worden vastgesteld, moet overleg worden gepleegd met een endocrinoloog en/of een nefroloog.

*Dosisaanbevelingen voor tenofovir voor adolescenten*

Tenofovir disoproxil is goedgekeurd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfecteerde adolescenten van 12 - < 18 jaar, als NRTI-resistentie of toxiciteit eerstelijnsbehandeling uitsluit. Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 2 jaar met HIV-1-infectie.

Afhankelijk van de leeftijd en het gewicht is de volgende formulatie van tenofovir beschikbaar voor adolescenten:

| **Leeftijd (jaar)** | **Lichaamsgewicht (kg)** | **Tenofovir-formulatie (eenmaal daags)** |
|---|---|---|
| 12 tot < 18 | ≥ 35 | 245 mg tabletten |

U kunt extra materiaal aan de vergunninghouder opvragen.

Aanvullende informatie betreffende tenofovirdisoproxil-bevattende producten is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op 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.

**Meer informatie**

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op:

https://www.accord-healthcare.com/nl/rmm-tenofovir_disoproxil

Voor het aanvullen van de voorraad formulieren kunt u contact opnemen met Accord Healthcare B.V. via de e-mail netherlands@accord-healthcare.com of telefonisch via +31 30 850 6014.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

Risico minimalisatie materiaal betreffende tenofovirdisoproxil

**HBV pediatrische voorlichtingsbrochure**

De risico minimalisatie materialen voor tenofovirdisoproxil 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.

Deze brochure bevat belangrijk advies over de behandeling van de potentiële effecten van tenofovir op de nieren en botten bij adolescenten van 12 - <18 jaar met chronische hepatitis B, en over de dosisaanbevelingen voor tenofovir in deze patiëntenpopulatie.

*Belangrijke punten om in overweging te nemen:*

- ✓ Voor de behandeling van adolescenten wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen.
- ✓ Bij alle patiënten moet vóór de instelling van de behandeling met tenofovir de creatinineklaring en het serumfosfaat worden gecontroleerd.
- ✓ Tijdens de behandeling met tenofovir moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden bepaald (bij patiënten zonder renale risicofactoren na twee tot vier weken behandeling, na drie maanden behandeling en daarna om de drie tot zes maanden) (Zie Tabel 1).
- ✓ Bij patiënten bij wie een risico op nierinsufficiëntie bestaat, moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.
- ✓ Tenofovir mag niet worden gebruikt bij adolescente patiënten met nierfunctiestoornissen.
- ✓ Als het serumfosfaat tijdens de behandeling met tenofovir < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) wordt, moet de nierfunctie binnen 1 week opnieuw worden onderzocht.
- ✓ Als het vermoeden bestaat dat er afwijkingen in de nieren zijn of als er afwijkingen worden vastgesteld, moet in overleg met een nefroloog worden overwogen om de behandeling met tenofovir te onderbreken. In gevallen van progressieve verslechtering van de nierfunctie waarin geen andere oorzaken kunnen worden aangewezen, moet ook

worden overwogen om de behandeling met tenofovir te onderbreken.

- ✓ Vermijd gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen.
- ✓ Tenofovir kan vermindering van de botmineraaldichtheid (BMD) veroorzaken. De effecten van de met tenofovir geassocieerde veranderingen in de BMD op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op fracturen, zijn op dit moment niet bekend voor adolescenten.
- ✓ Als het vermoeden bestaat dat er botafwijkingen zijn of als er afwijkingen worden vastgesteld, moet overleg worden gepleegd met een endocrinoloog en/of een nefroloog.

*Behandeling van effecten op de nieren*

Over de langetermijn effecten van bot- en niertoxiciteit bestaan twijfels. Bovendien kan niet met zekerheid worden vastgesteld of niertoxiciteit reversibel is. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen om per geval een baten-risicoanalyse van de behandeling uit te voeren, de juiste monitoringprocedure tijdens de behandeling te kiezen (inclusief de keuze voor stopzetting van de behandeling) en de noodzaak voor supplementatie te overwegen.

Tijdens klinisch onderzoek met tenofovir onder volwassenen en veiligheidstoezicht onder volwassenen na het in de handel brengen van tenofovir zijn er gevallen van nierfalen, nierinsufficiëntie en proximale renale tubulopathie gemeld (waaronder het syndroom van Fanconi). Bij sommige patiënten werd proximale renale tubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (wat tot uiting komt als botpijn en soms bijdraagt aan fracturen), rhabdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.

Tenofovir wordt niet aanbevolen voor gebruik bij adolescenten met nierinsufficiëntie. Tenofovir mag niet worden ingesteld bij adolescenten met nierinsufficiëntie en moet worden stopgezet bij adolescenten die tijdens de behandeling met tenofovir nierinsufficiëntie krijgen. In Tabel 1 worden de aanbevelingen voor de controle van de nierfunctie beschreven bij adolescente patiënten zonder renale risicofactoren vóór en tijdens de behandeling met tenofovir.

Bij patiënten bij wie een risico op nierinsufficiëntie bestaat, moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder renale risicofactoren

| | **Vóór de behandeling met tenofovir** | **Tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling met tenofovir** | **> 3 maanden behandeling met tenofovir** |
|---|---|---|---|
| **Frequentie** | Bij baseline | Na 2 tot 4 weken en 3 maanden | Elke 3 tot 6 maanden |
| **Parameter** | Creatinineklaring en serumfosfaat | Creatinineklaring en serumfosfaat | Creatinineklaring en serumfosfaat |

Als het serumfosfaat tijdens de behandeling met tenofovir < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) wordt, moet de nierfunctie binnen 1 week opnieuw worden onderzocht en moet dit onderzoek ook metingen van het bloedglucose, het serumkalium en de glucoseconcentraties in de urine omvatten. Als het vermoeden bestaat dat er afwijkingen in de nieren zijn of als er afwijkingen worden gedetecteerd, moet in overleg met een nefroloog worden overwogen om de behandeling met tenofovir te onderbreken. In gevallen van progressieve verslechtering van de nierfunctie waarin geen andere oorzaken kunnen worden aangewezen, moet ook worden overwogen om de behandeling met tenofovir te onderbreken.

Het gebruik van tenofovir moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen en geneesmiddelen die via dezelfde route worden uitgescheiden; als gelijktijdig gebruik niet kan worden vermeden, moet de nierfunctie wekelijks worden gecontroleerd. Na instelling van hoge doses van of meerdere niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) zijn bij patiënten met risicofactoren voor nierinsufficiëntie die behandeld werden met tenofovir, gevallen van acuut nierfalen gemeld. Als tenofovir gelijktijdig wordt toegediend met een NSAID, moet de nierfunctie adequaat worden gecontroleerd.

*Behandeling van effecten op de botten*

Tenofovir kan vermindering van de BMD veroorzaken. Bij adolescenten met HBV-infectie zijn reducties in BMD gemeld. Na 72 weken waren de BMD-Z-scores bij patiënten die tenofovir kregen, lager dan bij patiënten die placebo kregen.

De effecten van de met tenofovir geassocieerde veranderingen in de BMD op de botgezondheid op lange termijn en het toekomstige risico op fracturen, zijn op dit moment niet bekend.

Als het vermoeden bestaat dat er botafwijkingen zijn of als er afwijkingen worden vastgesteld, moet overleg worden gepleegd met een endocrinoloog en/of een nefroloog.

*Dosisaanbevelingen voor tenofovir disoproxil voor adolescenten*

Tenofovir disoproxil 245 mg filmomhulde tabletten zijn goedgekeurd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij adolescenten van 12 - < 18 jaar met een gewicht van ≥ 35 kg, gecompenseerde leverziekte en immuun-actieve ziekte, bijv. actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum ALAT-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose. Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar over kinderen met chronische hepatitis B in de leeftijd van 2 - < 12 jaar of met een gewicht van < 35 kg.

U kunt extra materiaal aan de vergunninghouder opvragen.

Aanvullende informatie betreffende tenofovirdisoproxil-bevattende producten is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op 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.

**Meer informatie**

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op:

https://www.accord-healthcare.com/nl/rmm-tenofovir_disoproxil

Voor het aanvullen van de voorraad formulieren kunt u contact opnemen met Accord Healthcare B.V. via de e-mail netherlands@accord-healthcare.com of telefonisch via +31 30 850 6014.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).