



## **HINWEISE FÜR ANGEHÖRIGE DER HEILBERUFE ZUR ANWENDUNG VON TENOFOVIRDISOPROXIL UND TENOFOVIRDISOPROXIL-HALTIGEN ARZNEIMITTELN ZUR BEHANDLUNG HIV-1-INFIZIERTER JUGENDLICHER**

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

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Tenofoviridisoproxil-haltige Arzneimittel 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 Tenofoviridisoproxil-haltigen Arzneimitteln auf die Nieren und Knochen.<sup>1,2</sup>

### **Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei Jugendlichen**

**Tenofoviridisoproxil Zentiva 245 mg Filmtabletten** sind 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. Zur Anwendung bei HIV-1-infizierten Kindern im Alter von unter 2 Jahren liegen derzeit keine Daten vor.

Wichtige Hinweise zu den Dosierungsempfehlungen für Tenofoviridisoproxil in dieser Patientengruppe sind weiter unten zu finden.<sup>1</sup>

**Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Zentiva 200 mg/245 mg Filmtabletten** sind 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.<sup>2</sup>

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

## **Wichtige Hinweise und Empfehlungen zu Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil**

- Bei der Behandlung von Jugendlichen wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen
- Überprüfen Sie bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil-haltigen Arzneimitteln die Kreatinin-Clearance und das Serumphosphat
- Unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil-haltigen Arzneimitteln 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 dann alle 3 bis 6 Monate) (siehe Tabelle 1)
- Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich
- Tenofoviridisoproxil sollte bei 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 Tenofoviridisoproxil-haltigen Arzneimitteln 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 Tenofoviridisoproxil zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofoviridisoproxil erwogen werden
- Vermeiden Sie eine gleichzeitige oder vor kurzem erfolgte Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln
- Tenofoviridisoproxil kann eine Verminderung der Knochendichte (BMD) verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofoviridisoproxil auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko bei 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 Tenofoviridisoproxil-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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil bei Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung

wird nicht empfohlen. Eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil sollte bei Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen und bei Jugendlichen, die während der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

Die Empfehlungen für die Überwachung der Nierenfunktion bei Jugendlichen ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung vor und während der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 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**

	<b>Vor der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil</b>	<b>Während der ersten 3 Behandlungsmonate unter Tenofoviridisoproxil</b>	<b>Ab dem 4. Behandlungsmonat unter Tenofoviridisoproxil</b>
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 Glukosekonzentration im Urin bestimmt werden. Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofoviridisoproxil erwogen werden.

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

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

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

### **Hinweise zur Wirkung auf die Knochen**

Tenofoviridisoproxil kann eine Verminderung der BMD verursachen.

Bei jugendlichen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei Jugendlichen waren nach 48 Wochen die BMD Z-Scores\* der Patienten, die Tenofoviridisoproxil erhielten, niedriger als bei Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofoviridisoproxil 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.

### **Dosierungsempfehlungen für Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg Filmtabletten bei Jugendlichen**

Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil sind - abhängig von Alter und Gewicht - in den folgenden Stärken und Darreichungsformen zur Anwendung bei jugendlichen Patienten erhältlich:<sup>1,2</sup>

<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Tenofoviridisoproxil Stärke und Darreichungsform (einmal täglich)</b>	<b>Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil Stärke und Darreichungsform (einmal täglich)<sup>a</sup></b>
12 bis < 18	≥ 35	245 mg Filmtablette	200 mg/245 mg Filmtablette

<sup>a</sup>Emtricitabin und Tenofoviridisoproxil 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/Tenofoviridisoproxil Zentiva notwendig ist. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Geringere Dosen Tenofoviridisoproxil werden zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren eingesetzt. Da das vorliegende Arzneimittel nur als 245-mg-Filmtablette zur Verfügung steht, ist es zur Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren nicht geeignet. Es sollte geprüft werden, ob geeignete andere Darreichungsformen verfügbar sind. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxil bei HIV-1-infizierten Kindern im Alter von unter 2 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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

\*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.

### **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

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### **Referenzen:**

1. Fachinformationen Tenofovirdisoproxil Zentiva 245 mg Filmtabletten
2. Fachinformation Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil Zentiva 200 mg/245 mg Filmtabletten

**Datum der Erstellung: April 2018**

#### **Zentiva Pharma GmbH**

65927 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 02 00 10\*

Telefax: (01 80) 2 02 00 11\*

---

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).