



HINWEISE FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL ZUR ANWENDUNG VON TENOFOVIRDISOPROXIL BEI JUGENDLICHEN MIT CHRONISCHER HEPATITIS B

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

Diese Broschüre enthält wichtige Hinweise zur möglichen Wirkung von Tenofoviridisoproxil auf Nieren und Knochen bei Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von ≥ 35 kg sowie Dosierungsempfehlungen für diese Patientengruppe.

Wichtige Aspekte für die Behandlung

- Bei HIV- und/oder HBV-infizierten Patienten besteht in Verbindung mit Tenofoviridisoproxil-enthaltenden Präparaten ein erhöhtes Risiko für Nierenerkrankungen.
- Bei der Behandlung von Jugendlichen wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen.
- Ermitteln Sie vor der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) bei allen Patienten.
- 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 Nierenfunktionsstörungen ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.
- Tenofoviridisoproxil sollte bei Jugendlichen mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden.
- Sinkt der Serumphosphatspiegel auf Werte $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l), wiederholen Sie die Kontrolle der Nierenfunktion innerhalb von einer Woche.
- Wenn Sie Nierenanomalien vermuten oder feststellen, sollten Sie sich mit einem Nephrologen über eine Unterbrechung der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil beraten. Erwägen Sie ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofoviridisoproxil, wenn die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt.
- Vermeiden Sie die Anwendung von Tenofoviridisoproxil zusammen mit einem nephrotoxischen Arzneimittel oder kurz nach erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel.
- Tenofoviridisoproxil kann eine Verminderung der Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofoviridisoproxil auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Frakturrisiko bei Jugendlichen sind zurzeit nicht bekannt.
- Wenn Sie bei Jugendlichen Knochenanomalien nachweisen oder vermuten, sollten Sie den Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen einholen.

Wirkung auf die Nieren

Nierentoxizitäten 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 gegeneinander abzuwägen und eine geeignete Überwachung während der Behandlung zu bestimmen (einschließlich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen.

In klinischen Studien sowie im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung bei Erwachsenen wurden Fälle von Nierenfunktionsstörungen, akutem Nierenversagen und proximaler renaler 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.

Die Anwendung von Tenofovirdisoproxil bei Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen. Eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil sollte bei Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei Jugendlichen, die während der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden. Die Empfehlung zur Kontrolle der Nierenfunktion bei jugendlichen Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung vor und während der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Kontrolle der Nierenfunktion erforderlich.

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 und Serumphosphat	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.

Bei allen mit Tenofovirdisoproxil behandelten pädiatrischen Patienten mit einem bestätigten Serumphosphatspiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen.

Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil zu entscheiden.

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.

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. Ist die gleichzeitige Anwendung von Tenofovirdisoproxil und nephrotoxischen Wirkstoffen unvermeidbar, sollte die Nierenfunktion wöchentlich kontrolliert 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 nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) berichtet. Falls Tenofoviridisoproxil gleichzeitig mit einem NSAR verabreicht wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Wirkung auf die Knochen

Langzeiteffekte auf die Knochen sind bislang unzureichend geklärt. Tenofoviridisoproxil kann eine Verminderung der Knochenmineraldichte (*bone mineral density*, BMD) verursachen. Bei HBV-infizierten Jugendlichen wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Die BMD-Z-Scores waren nach 72 Wochen bei 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 Frakturrisiko sind zurzeit nicht bekannt. Werden bei Jugendlichen Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt und die Notwendigkeit einer Supplementierung geprüft werden.

Dosierungsempfehlung für Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten bei Jugendlichen

Tenofoviridisoproxil 245 mg Filmtabletten sind zugelassen für die Behandlung der chronischen Hepatitis B bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener immunaktiver Erkrankung, d. h. aktiver viraler Replikation, dauerhaft erhöhten Serum-ALT-Werten und histologischem Nachweis einer aktiven Entzündung und/oder Fibrose.

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht ≥ 35 kg beträgt die empfohlene Dosis Tenofoviridisoproxil 245 mg einmal täglich, zu einer Mahlzeit eingenommen. Die optimale Behandlungsdauer ist zurzeit nicht bekannt.

Es liegen zurzeit keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tenofoviridisoproxil bei Kindern mit chronischer Hepatitis B im Alter von 2 bis < 12 Jahren oder einem Gewicht < 35 kg vor.

Tenofoviridisoproxil ist auch als Granulat zu 33 mg/g erhältlich. Falls verfügbar, wird diese Darreichungsform für Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren, für die eine feste Darreichungsform nicht geeignet ist, empfohlen.

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

anzuzeigen.

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).