

Tenofovirdisoproxil 245 mg

**Risicominimalisatie                      materiaal                      betreffende  
Tenofovirdisoproxil-bevattende                      producten                      voor  
voorschrijvers**

**Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited**

Laxmi House, 2-B Draycott Avenue, Kenton

HA3 0BU, Middlesex

Verenigd Koninkrijk

Glenmark/NL/119705

Date of preparation: January 2018

Version : 2.0

Tenofovirdisoproxil 245 mg

Januari 2018

## **Risico minimalisatie materialen betreffende tenofovirdisoproxil voor volwassen patiënten and adolescenten met HIV of HBV en nierfunctiestoornissen**

Geachte heer / mevrouw,

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen willen wij u graag informeren over risico minimalisatie materialen voor tenofovirdisoproxil filmomhulde tabletten, voor de behandeling van HIV-1 of chronische hepatitis B in volwassenen en adolescenten. Deze materialen bevatten aanbevelingen om belangrijke risico's van dit geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

### **Samenvatting**

Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis, waarvoor bepaling van de nierfunctie bij aanvang en later nodig is. Voor die **volwassen patiënten** met op tenofovirdisoproxil-gebaseerde regimes worden specifieke aanbevelingen vermeld.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis, waarvoor bepaling van de nierfunctie bij aanvang en later nodig is, en kan een vermindering van de botmineraaldichtheid veroorzaken bij adolescente patiënten. Voor die **adolescente patiënten** met op tenofovirdisoproxil-gebaseerde regimes worden specifieke aanbevelingen vermeld.

Indien u 245 mg tenofovirdisoproxil filmomhulde tabletten overweegt voor te schrijven of voorschrijft, verzoeken wij u de voorlichtingsbrochure voor voorschrijvers te lezen.

Bijgevoegd vindt u risico minimalisatie materialen. U kunt extra materiaal opvragen via onderstaand adres.

Tenofoviridisoproxil 245 mg

Met vriendelijke groet,

**Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited**

Petra Ocadlikova

Assistant Manager - Regulatory Affairs

Glenmark Pharmaceuticals Europe Limited  
Laxmi House, 2-B Draycott Avenue, Kenton  
HA3 0BU, Middlesex  
Verenigd Koninkrijk

Tel. +44 1923 202970

Email: [Petra.Ocadlikova@glenmarkpharma.com](mailto:Petra.Ocadlikova@glenmarkpharma.com)

**Bijlage:**

Map met de volgende inhoud:

- Voorlichtingsbrochure over HIV en nierfunctiestoornissen bij volwassenen voor voorschrijvers
- Voorlichtingsbrochure over HBV en nierfunctiestoornissen bij volwassenen voor voorschrijvers
- Voorlichtingsbrochure over HIV, nierfunctiestoornissen, en vermindering van de botmineraaldichtheid (BMD) bij adolescenten (12-18 jaar) voor voorschrijvers
- Voorlichtingsbrochure over HBV, nierfunctiestoornissen en vermindering van de botmineraaldichtheid (BMD) bij adolescenten (12-18 jaar) voor voorschrijvers

## **BROCHURE CONTROLE NIERFUNCTIE BIJ BEHANDELING VAN VOLWASSENEN MET HIV**

**De risico minimalisatie materialen voor tenofoviridisoproxil-bevattende producten 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.**

*Het gebruik van tenofoviridisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis.*

- *Controleer creatinineklaring van alle patiënten voordat u een behandeling met tenofoviridisoproxil start.*
- *Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.*
- *Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet het doseringsinterval worden aangepast.*

Bij HIV-positieve patiënten is het risico op nierinsufficiëntie verhoogd en moet de nierfunctie bij baseline en tijdens de behandeling worden bepaald.<sup>1</sup> De specifieke op tenofoviridisoproxil gebaseerde dosisaanbevelingen voor deze volwassen patiënten worden hieronder beschreven.

### **Belangrijke punten om in overweging te nemen**

- Bij alle patiënten moet vóór de instelling van de behandeling met tenofoviridisoproxil de creatinineklaring worden gecontroleerd.
- Tijdens de behandeling met tenofoviridisoproxil 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 hieronder).
- Bij patiënten bij wie een risico op nierinsufficiëntie bestaat, moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie mag tenofoviridisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de potentiële risico's, en bij deze patiënten kan het nodig zijn om het dosisinterval te verlengen (zie Tabel 2).
- Bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of bij wie het serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), moet worden overwogen om de behandeling met tenofoviridisoproxil 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 tenofoviridisoproxil te onderbreken.
- Vermijd gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen.

### ***Renaal veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil***

Tijdens klinisch onderzoek met tenofovirdisoproxil en veiligheidstoezicht na het in de handel brengen van tenofovirdisoproxil zijn er zeldzame gevallen van nierfalen, nierinsufficiëntie en proximale 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.<sup>2</sup>

### ***Controle van de nierfunctie***

In Tabel 1 hieronder worden de aanbevelingen voor de controle van de nierfunctie beschreven bij patiënten zonder renale risicofactoren vóór en tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil. 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 <sup>2</sup>

	Vóór behandeling met tenofovirdisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden van behandeling met tenofovirdisoproxil	> 3 maanden behandeling met tenofovirdisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Elke 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil het serumfosfaat <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) wordt of de creatinineklaring < 50 ml/min wordt, moet binnen 1 week de nierfunctie opnieuw worden onderzocht en moet dit onderzoek ook metingen van het bloedglucose, het serumkalium en de glucoseconcentraties in de urine omvatten. Bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of het serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), of in gevallen van progressieve verslechtering van de nierfunctie waarbij geen andere oorzaak kan worden aangewezen, moet ook worden overwogen om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken.<sup>2</sup>

Het gebruik van tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil en een versterkte proteaseremmer zorgvuldig worden geëvalueerd.<sup>2</sup>

## Tenofovirdisoproxil 245 mg

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 tenofovirdisoproxil, gevallen van acuut nierfalen gemeld. Als tenofovirdisoproxil gelijktijdig wordt toegediend met een NSAID, moet de nierfunctie adequaat worden gecontroleerd. <sup>2</sup>

### **Gebruik bij nierinsufficiëntie**

Bij patiënten met nierinsufficiëntie mag tenofovirdisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de potentiële risico's. In dergelijke gevallen wordt strenge bewaking van de nierfunctie aanbevolen. Tenofovirdisoproxil wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren en bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan tenofovirdisoproxil hoger. Beperkte gegevens uit klinisch onderzoek ondersteunen eenmaal daagse dosering van tenofovirdisoproxil bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min).

In Tabel 2 hieronder staan de richtlijnen voor aanpassing van het dosisinterval bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min die tenofovirdisoproxil 245 mg filmomhulde tabletten en tenofovirdisoproxil bevattende vaste-dosis-combinaties innemen.

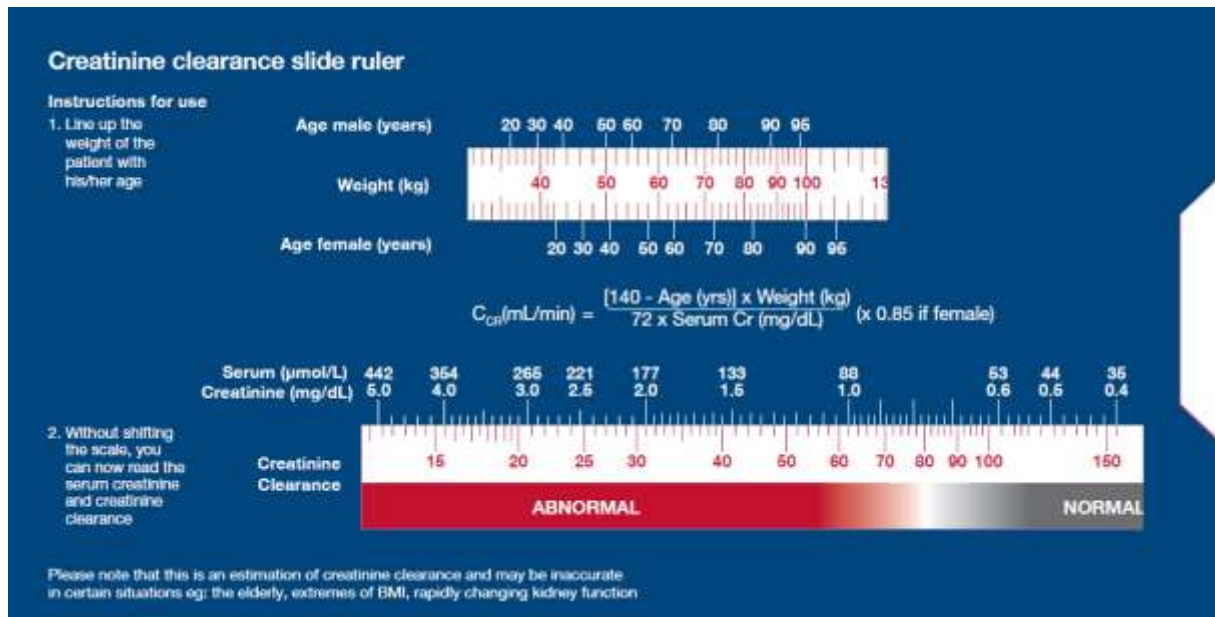
Tabel 2: Aanpassing van het dosisinterval voor patiënten met nierinsufficiëntie <sup>2</sup>

	Creatinineklaring (ml/min)			Hemodialyse patiënten
	50-80	30-49	10-29	
Tenofovirdisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Om de 48 uur*	Ernstige nierfunctiestoornis – elke 72-96 uur (dosering tweemaal per week); hemodialysepatiënten – elke 7 dagen na voltooiing van een hemodialysesessie.*	

\* Uitgaande van 3 hemodialysesessies per week die elk ongeveer 4 uur duren, of na 12 uur cumulatieve hemodialyse. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan over de dosering bij patiënten met creatinineklaring < 10 ml/min die geen hemodialyse ondergaan en die tenofovirdisoproxil disoproxil 245 mg filmomhulde tabletten krijgen. <sup>2</sup>

Tenofoviridisoproxil 245 mg

### **Schuifliniaal voor creatinineklaring**



U kunt extra materiaal bij de vergunninghouder opvragen.

Tenofoviridisoproxil 245 mg

**Aanvullende informatie betreffende tenofoviridisoproxil-bevattende producten is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).**

**Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) of in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staat vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.**

Referenties

1. Gupta S.K. et al. Clin Infect Dis 2005;40:1559-1585
2. Samenvatting van de productkenmerken



## **BROCHURE CONTROLE NIERFUNCTIE BIJ BEHANDELING VAN VOLWASSENEN MET CHRONISCHE HEPATITIS B (HBV)**

**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.**

*Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis.*

- *Controleer creatinineklaring van alle patiënten voordat u een behandeling met tenofovirdisoproxil start.*
- *Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.*
- *Bij patiënten met een nierfunctiestoornis moet het doseringsinterval worden aangepast.*

### **Belangrijke punten om in overweging te nemen:**

- Bij alle patiënten moet vóór de instelling van de behandeling met tenofovirdisoproxil de creatinineklaring worden gecontroleerd.
- Tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil 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 hieronder).
- Bij patiënten bij wie een risico op nierinsufficiëntie bestaat, moet de nierfunctie vaker worden gecontroleerd.
- Bij patiënten met nierinsufficiëntie mag tenofovirdisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de potentiële risico's, en bij deze patiënten kan het nodig zijn om het dosisinterval te verlengen (zie Tabel 2).
- Bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of bij wie het serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), moet worden overwogen om de behandeling met tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil te onderbreken.
- Vermijd gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen.

### ***Studies naar het renale veiligheidsprofiel van tenofovirdisoproxil bij patiënten met chronische hepatitis B (CHB)***

Tijdens studies onder patiënten met gecompenseerde CHB trad bij  $\leq 1,5\%$  van de patiënten die 288 weken lang tenofovirdisoproxil kregen toegediend, een bevestigd renaal incident op (stijging in het serumcreatinine van  $\geq 0,5$  mg/dl, serumfosfaat < 2 mg/dl of creatinineklaring < 50 ml/min).<sup>1</sup>

### **Veiligheidstoezicht na het in de handel brengen (alle indicaties)**

Er zijn zeldzame gevallen van nierfalen, nierinsufficiëntie en proximale 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 fractures), rhabdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.<sup>2</sup>

### **Controle van de nierfunctie**

In Tabel 1 hieronder worden de aanbevelingen voor de controle van de nierfunctie beschreven bij patiënten zonder renale risicofactoren vóór en tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil. 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<sup>2</sup>

	Vóór behandeling met tenofovirdisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden van behandeling met tenofovirdisoproxil	> 3 maanden behandeling met tenofovirdisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Elke 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil het serumfosfaat <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) wordt of de creatinineklaring < 50 ml/min wordt, moet binnen 1 week de nierfunctie opnieuw worden onderzocht en moet dit onderzoek ook metingen van het bloedglucose, het serumkalium en de glucoseconcentraties in de urine omvatten. Bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of het serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), of in gevallen van progressieve verslechtering van de nierfunctie waarbij geen andere oorzaak kan worden aangewezen, moet ook worden overwogen om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken. Het gebruik van tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil, gevallen van acuut nierfalen gemeld. Als tenofovirdisoproxil gelijktijdig wordt toegediend met een NSAID, moet de nierfunctie adequaat worden gecontroleerd.<sup>2</sup>

### **Gebruik bij nierinsufficiëntie**

Bij patiënten met nierinsufficiëntie mag tenofovirdisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de potentiële risico's. In dergelijke gevallen wordt strenge bewaking van de nierfunctie aanbevolen. Tenofovirdisoproxil wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de nieren en bij patiënten met nierinsufficiëntie is de blootstelling aan tenofovirdisoproxil hoger. Beperkte gegevens uit klinisch onderzoek ondersteunen eenmaal daagse dosering van tenofovirdisoproxil bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (creatinineklaring 50-80 ml/min).

In Tabel 2 hieronder staan de richtlijnen voor aanpassing van het dosisinterval bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min.

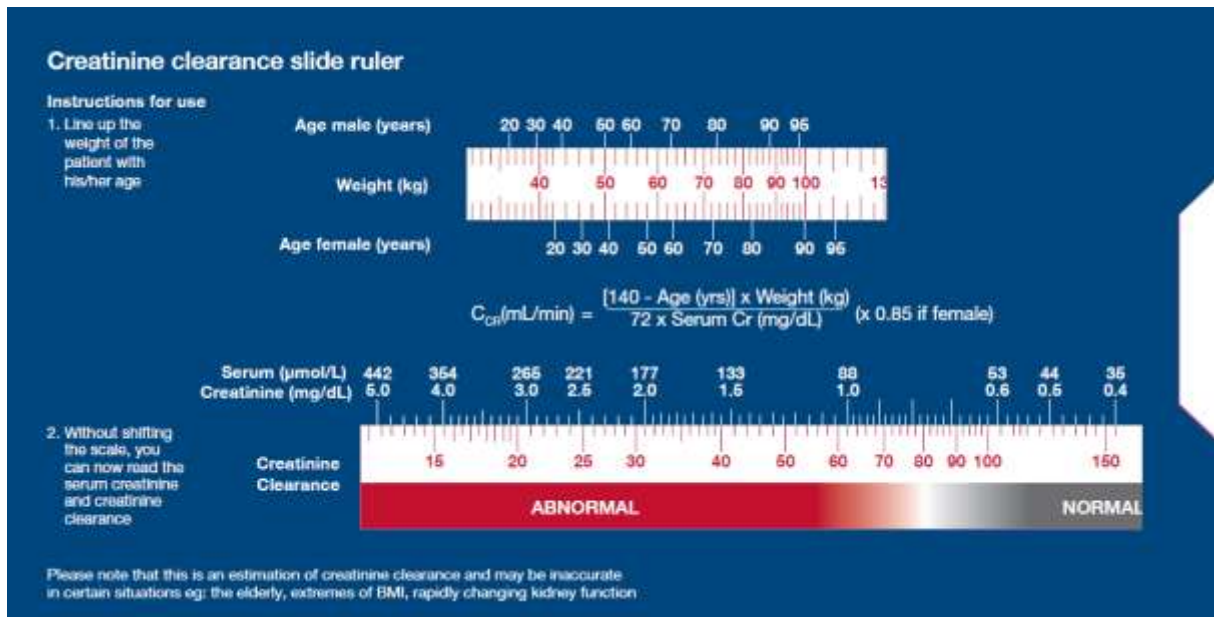
Tabel 2: Aanpassing van het dosisinterval voor patiënten met nierinsufficiëntie <sup>2</sup>

	Creatinineklaring (ml/min)			Hemodialyse patiënten
	50-80	30-49	10-29	
Tenofovirdisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Om de 48 uur*	Ernstige nierfunctiestoornis – elke 72-96 uur (dosering tweemaal per week); hemodialysepatiënten – elke 7 dagen na voltooiing van eenhemodialysesessie.**	

\* Deze aanpassing van het doseringsinterval is niet bevestigd in klinisch onderzoek en de klinische respons op de behandeling moet bij deze patiënten nauwlettend worden opgevolgd. Beperkte gegevens van klinisch onderzoek wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en dat het zou kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit en eventueel een ontoereikende respons.

\*\* Uitgaande van 3 hemodialysesessies per week die elk ongeveer 4 uur duren, of na 12 uur cumulatieve hemodialyse. Er kunnen geen aanbevelingen worden gedaan over de dosering bij patiënten met creatinineklaring < 10 ml/min die geen hemodialyse ondergaan en die tenofovirdisoproxil disoproxil 245 mg filmomhulde tabletten krijgen. <sup>2</sup>

### **Schuifliniaal voor creatinineklaring**



U kunt extra materiaal bij 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](http://www.cbg-meb.nl).**

**Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) of in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staat vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.**

#### Referenties

1. Marcellin P. et al. AASLD 2012, Poster 374
2. Samenvatting van de productkenmerken

## BROCHURE BIJ BEHANDELING VAN ADOLESCENTEN (12-18 JAAR) MET HIV

**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 tenofovirdisoproxil op de nieren en botten bij adolescenten van 12 - <18 jaar met HIV-infectie, en over de dosisaanbevelingen voor tenofovirdisoproxil in deze patiëntenpopulatie.

*Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis en een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).*

- *Controleer creatinineklaring en serumfosfaat van alle patiënten voordat u een behandeling met tenofovirdisoproxil start.*
- *Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.*
- *Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.*
- *Tenofovirdisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescenten met een nierfunctiestoornis.*
- *Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).*

### Belangrijke punten om in overweging te nemen

- Voor de behandeling van adolescenten wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen.
- Bij alle patiënten moet vóór de start van de behandeling met tenofovirdisoproxil de creatinineklaring en het serumfosfaat worden gecontroleerd.
- Tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil 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.
- Tenofovirdisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescente patiënten met nierfunctiestoornissen.
- Als het serumfosfaat tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil < 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil te onderbreken.
- Vermijd gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen.

- Tenofovirdisoproxil kan vermindering van de botmineraaldichtheid (BMD) veroorzaken. De effecten van de met tenofovirdisoproxil 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**

De langetermijn effecten van bot- en niertoxiciteit zijn nog niet helemaal duidelijk. 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 tenofovirdisoproxil onder volwassenen en veiligheidstoezicht onder volwassenen na het in de handel brengen van tenofovirdisoproxil 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.

Tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen voor gebruik bij adolescenten met nierinsufficiëntie. Behandeling met tenofovirdisoproxil mag niet worden gestart bij adolescenten met nierinsufficiëntie en moet worden stopgezet bij adolescenten die tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil. 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 <sup>1</sup>

	Vóór behandeling met tenofovirdisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden van behandeling met tenofovirdisoproxil	> 3 maanden behandeling met tenofovirdisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Elke 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als het serumfosfaat tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil < 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil te onderbreken.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil, gevallen van acuut nierfalen gemeld. Als tenofovirdisoproxil gelijktijdig wordt toegediend met een NSAID, moet de nierfunctie adequaat worden gecontroleerd.

### ***Behandeling van effecten op de botten***

Tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil kregen, lager dan bij adolescenten die placebo kregen. Na 48 weken waren de BMD-Z-scores bij kinderen die overstapten op tenofovirdisoproxil lager dan bij kinderen die doorgingen met een behandeling die stavudine of zidovudine bevatte.

De effecten van de met tenofovirdisoproxil 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.

Tenofovirdisoproxil 245 mg

***Dosisaanbevelingen voor tenofovirdisoproxil voor adolescenten***

Tenofovirdisoproxil is goedgekeurd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen voor de behandeling van met HIV-1 geïnfekteerde 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 tenofovirdisoproxil beschikbaar voor adolescenten:

Leeftijd (jaar)	Lichaamsgewicht (kg)	Tenofovirdisoproxil formulatie (eenmaal daags)
12 tot 18	≥ 35	245 mg tabletten

U kunt extra materiaal bij 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](http://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](http://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.**

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken



## **BROCHURE BIJ BEHANDELING VAN ADOLESCENTEN (12-18 JAAR) MET CHRONISCHE HEPATITIS B (HBV)**

**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.**

*Het gebruik van tenofovirdisoproxil verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis en een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).*

- *Controleer creatinineklaring en serumfosfaat van alle patiënten voordat u een behandeling met tenofovirdisoproxil start.*
- *Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.*
- *Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.*
- *Tenofovirdisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescenten met een nierfunctiestoornis.*
- *Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).*

Deze brochure bevat belangrijk advies over de behandeling van de potentiële effecten van tenofovirdisoproxil op de nieren en botten bij adolescenten van 12 - 18 jaar met chronische hepatitis B, en over de dosisaanbevelingen voor tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil de creatinineklaring en het serumfosfaat worden gecontroleerd.
- Tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil 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.
- Tenofovirdisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescente patiënten met nierfunctiestoornissen.
- Als het serumfosfaat tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil < 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil te onderbreken.

- Vermijd gelijktijdig of recent gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen.
- Tenofovirdisoproxil kan vermindering van de botmineraaldichtheid (BMD) veroorzaken. De effecten van de met tenofovirdisoproxil 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***

De langetermijn effecten van bot- en niertoxiciteit zijn nog niet helemaal duidelijk. 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 tenofovirdisoproxil onder volwassenen en veiligheidstoezicht onder volwassenen na het in de handel brengen van tenofovirdisoproxil 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.

Tenofovirdisoproxil wordt niet aanbevolen voor gebruik bij adolescenten met nierinsufficiëntie. Behandeling met tenofovirdisoproxil mag niet worden gestart bij adolescenten met nierinsufficiëntie en moet worden stopgezet bij adolescenten die tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil nierinsufficiëntie krijgen. In Tabel 1 worden de aanbevelingen voor de controle van de nierfunctie beschreven bij adolescenten zonder renale risicofactoren vóór en tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil.

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 <sup>1</sup>

	Vóór behandeling met tenofovirdisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden van behandeling met tenofovirdisoproxil	> 3 maanden behandeling met tenofovirdisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Elke 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als het serumfosfaat tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil < 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 tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil te onderbreken.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil, gevallen van acuut nierfalen gemeld. Als tenofovirdisoproxil gelijktijdig wordt toegediend met een NSAID, moet de nierfunctie adequaat worden gecontroleerd.

### ***Behandeling van effecten op de botten***

Tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil kregen, lager dan bij patiënten die placebo kregen.

De effecten van de met tenofovirdisoproxil 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.

Tenofovirdisoproxil 245 mg

***Dosisaanbevelingen voor tenofovirdisoproxil disoproxil voor adolescenten***

Tenofovirdisoproxil disoproxil 245 mg filmomhulde tabletten zijn goedgekeurd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij adolescenten van 12 - < 18 jaar met een gewicht van  $\geq 35$  kg, gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. 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 bij 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](http://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](http://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.**

Referenties

1. Samenvatting van de productkenmerken