

# RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL BETREFFENDE TENOFVIRDISOPROXIL-BEVATTENDE PRODUCTEN 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-bevattende producten verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis.*

- *Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.*
- *Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.*
- *Bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient de dosering te worden aangepast.*

HIV-positieve patiënten hebben een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis, waarvoor bepaling van de nierfunctie bij aanvang en later nodig is.<sup>1</sup> Voor die volwassen patiënten met op tenofoviridisoproxil-gebaseerde regimes worden hieronder specifieke aanbevelingen vermeld.

### Belangrijke aandachtspunten

- ✓ Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.
- ✓ Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd (na een behandeling van twee tot vier weken, na een behandeling van drie maanden en daarna om de drie tot zes maanden bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren) (zie tabel 1 hiernaast).
- ✓ Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- ✓ Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofoviridisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, terwijl de dagelijkse dosis van tenofoviridisoproxil mogelijk moet worden aangepast of het doseringsinterval van tenofoviridisoproxil mogelijk moet worden verlengd (zie tabel 2).
- ✓ Bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient overwogen te worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.
- ✓ Het gelijktijdige of recente gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen moet worden vermeden.

### Veiligheidsprofiel van tenofoviridisoproxil voor de nieren

In klinisch onderzoek met tenofoviridisoproxil en postmarketing veiligheidsbewaking zijn zeldzame gevallen van nierfalen, nierfunctiestoornis en

proximale tubulopathie (inclusief fanconisyndroom) gerapporteerd. Bij sommige patiënten is proximale niertubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen), rbdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.<sup>2</sup>

### Controle van de nierfunctie

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofoviridisoproxil worden in tabel 1 vermeld. Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren<sup>1</sup>

	Vóór tenofoviridisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden met tenofoviridisoproxil	> 3 maanden met tenofoviridisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Om de 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als serumfosfaat < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is, of de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min bij een patiënt die tenofoviridisoproxil krijgt, moet de nierfunctie binnen 1 week opnieuw worden gecontroleerd, inclusief bepalingen van bloedglucose, kaliumgehalte in het bloed en glucosegehalte in de urine. Bovendien dient overwogen te worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) of bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.<sup>2</sup>

Het gebruik van tenofoviridisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel en geneesmiddelen die via dezelfde weg worden uitgescheiden; indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de nierfunctie wekelijks worden gecontroleerd. Bij patiënten die tenofoviridisoproxil krijgen in combinatie met een proteaseremmer met ritonavir of cobicistat als booster is een groter risico van nierfunctiestoornis gemeld. Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwlettend worden opgevolgd. Bij patiënten met risicofactoren voor de nieren moet de gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil met een proteaseremmer met booster zorgvuldig worden afgewogen.<sup>2</sup>

Na het instellen van een hoge dosis of meerdere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en met risicofactoren voor nierdisfunctie. Als tenofoviridisoproxil tegelijkertijd met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie naar behoren worden gecontroleerd.<sup>2</sup>

### Gebruik bij nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofoviridisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, en wordt aanbevolen om de nierfunctie nauwlettend op te volgen. Tenofoviridisoproxil wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan tenofovir neemt toe bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaaldaagse dosering van tenofoviridisoproxil bij patiënten met een lichte

nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min). Een verlaagde dagelijkse dosis van tenofoviridisoproxil wordt aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, met inbegrip van hemodialysepatiënten. Indien dosisverlaging niet mogelijk is, kunnen langere doseringsintervallen worden gebruikt. De richtlijnen voor aanpassing van het doseringsinterval voor patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2: Aanpassingen van het doseringsinterval voor patiënten met een nierfunctiestoornis<sup>2</sup>

	Creatinineklaring (ml/min)			Hemodialyse patiënten
	50-80	30-49	10-29	
Vaste dosiscombinatie efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matigernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min).		
Vaste dosiscombinatie emtricitabine 200 mg/ rilpivirine 25 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg ▼	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matigernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min).		
Vaste dosiscombinatie emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Elke 48 uur*	Niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten die hemodialyse nodig hebben.	
Tenofoviridisoproxil 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.***	

\* Een aanpassing van het doseringsinterval van de vaste dosiscombinatie emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxil 245 mg wordt aanbevolen voor patiënten met een creatinineklaring tussen 30 en 49 ml/min. Deze aanpassing van het doseringsinterval is niet bevestigd in klinisch onderzoek; 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 verhoogd toxiciteit en eventueel een ontoereikende respons.

\*\* De aanpassing van het doseringsinterval van tenofoviridisoproxil 245 mg bij patiënten met een matige (creatinineklaring van 30 tot 49 ml/min) en ernstige (minder dan 30 ml/min) nierfunctiestoornis 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.

\*\*\* In de veronderstelling van 3 hemodialysesessies per week van elk ongeveer 4 uur of na 12 uur cumulatieve hemodialyse. Voor patiënten die geen hemodialyse nodig hebben, die tenofoviridisoproxil 245 mg krijgen en die een creatinineklaring hebben van < 10 ml/min kunnen geen aanbevelingen voor de dosering worden gegeven.<sup>2</sup>

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).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. 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)). 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.

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

# RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL BETREFFENDE TENOFVIRDISOPROXIL VOOR VOORSCHRIJVERS.

## BROCHURE CONTROLE NIERFUNCTIE BIJ BEHANDELING VAN VOLWASSENEN

De risico minimalisatie materialen voor tenofoviridisoproxil, 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 de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.*
- *Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.*
- *Bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient de dosering te worden aangepast.*

### Belangrijke aandachtspunten

- ✓ Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.
- ✓ Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd (na een behandeling van twee tot vier weken, na een behandeling van drie maanden en daarna om de drie tot zes maanden bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren) (zie tabel 1 hiernaast).
- ✓ Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- ✓ Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofoviridisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, terwijl de dagelijkse dosis van tenofoviridisoproxil mogelijk moet worden aangepast of het doseringsinterval van tenofoviridisoproxil mogelijk moet worden verlengd (zie tabel 2).
- ✓ Bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient overwogen te worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.
- ✓ Het gelijktijdige of recente gebruik van nefrotxische geneesmiddelen moet worden vermeden.

### Veiligheidsprofiel van tenofoviridisoproxil voor de nieren in onderzoek naar chronische hepatitis B (CHB)

In onderzoek met patiënten met gecompenseerde CHB werd bij ≤ 1,5% van de patiënten die tenofoviridisoproxil kregen gedurende 288 weken een nierprobleem vastgesteld (toename met ≥ 0,5 mg/dl in serumcreatinine, serumfosfaat < 2 mg/dl of creatinineklaring < 50 ml/min).<sup>2</sup>

### Postmarketing veiligheidsbewaking (alle indicaties)

Zeldzame gevallen van nierfalen, nierfunctiestoornis en proximale tubulopathie

(inclusief fanconisyndroom) zijn gerapporteerd. Bij sommige patiënten is proximale niertubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen), rhabdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.<sup>1</sup>

### Controle van de nierfunctie

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofoviridisoproxil worden in tabel 1 hieronder vermeld. Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren<sup>1</sup>

	Vóór tenofoviridisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden met tenofoviridisoproxil	> 3 maanden met tenofoviridisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Om de 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als serumfosfaat < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min bij een patiënt die tenofoviridisoproxil krijgt, moet de nierfunctie binnen 1 week opnieuw worden gecontroleerd, inclusief bepalingen van bloedglucose, kaliumgehalte in het bloed en glucosegehalte in de urine. Bovendien dient overwogen te worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) of bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.<sup>1</sup>

Het gebruik van tenofoviridisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotxisch geneesmiddel en geneesmiddelen die via dezelfde weg worden uitgescheiden; indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de nierfunctie wekelijks worden gecontroleerd. Na het instellen van een hoge dosis of meerdere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en met risicofactoren voor nierdisfunctie. Als tenofoviridisoproxil tegelijkertijd met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie naar behoren worden gecontroleerd.<sup>1</sup>

### Gebruik bij nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofoviridisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, en wordt aanbevolen om de nierfunctie nauwlettend op te volgen. Tenofoviridisoproxil wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan tenofovir neemt toe bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaaldaagse dosering van tenofoviridisoproxil bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min). Een verlaagde dagelijkse dosis van tenofoviridisoproxil wordt aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, met inbegrip van hemodialysepatiënten. Indien dosisverlaging niet mogelijk is, kunnen langere doseringsintervallen worden gebruikt. De richtlijnen voor aanpassing van het doseringsinterval voor patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2: Aanpassingen van het doseringsinterval voor patiënten met een nierfunctiestoornis<sup>1</sup>

	Creatineklaring (ml/min)			Hemodialyse patiënten
	50-80	30-49	10-29	
Tenofovirdisoproxil 245 filmomhulde tabletten	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.**	

\* 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.

\*\* In de veronderstelling van 3 hemodialysesessies per week van elk ongeveer 4 uur of na 12 uur cumulatieve hemodialyse. Voor patiënten die geen hemodialyse nodig hebben, die tenofovirdisoproxil 245 mg krijgen en die een creatineklaring hebben < 10 ml/min kunnen geen aanbevelingen voor de dosering worden gegeven.<sup>1</sup>

Aanvullende informatie betreffende tenofovirdisoproxil 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
2. Marcellin P. et al. AASLD 2012, Poster 374

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

De risico minimalisatie materialen voor tenofoviridisoproxil 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 en een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).*

- *Controleer creatinineklaring en serumfosfaat van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.*
- *Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil 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.*
- *Tenofoviridisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescenten met een nierfunctiestoornis.*
- *Tenofoviridisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).*

### Belangrijke aandachtspunten

- ✓ Een multidisciplinaire benadering wordt aanbevolen voor de behandeling van adolescenten.
- ✓ Controleer creatinineklaring en serumfosfaat van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.
- ✓ Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd (na een behandeling van twee tot vier weken, na een behandeling van drie maanden en daarna om de drie tot zes maanden bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren) (zie tabel 1 hiernaast).
- ✓ Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- ✓ Tenofoviridisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescenten met een nierfunctiestoornis.
- ✓ Beoordeel de nierfunctie opnieuw binnen 1 week als tijdens de behandeling met tenofoviridisoproxil wordt bevestigd dat serumfosfaat < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is.
- ✓ Als nierafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een nefroloog te worden geraadpleegd zodat de behandeling met tenofoviridisoproxil eventueel onderbroken kan worden. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.
- ✓ Het gelijktijdige of recente gebruik van nefrotxische geneesmiddelen moet worden vermeden.
- ✓ Tenofoviridisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD). De effecten van tenofoviridisoproxil, die gepaard gaan met veranderingen in BMD, op de gezondheid van het bot op lange termijn en het latere risico op fracturen zijn op dit moment nog niet bekend bij adolescenten.
- ✓ Als botafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een endocrinoloog en/of nefroloog te worden geraadpleegd.

### Behandeling van effecten op de nieren

De effecten op het bot en niertoxiciteit op lange termijn zijn nog niet helemaal duidelijk. Bovendien is de omkeerbaarheid van niertoxiciteit ook niet helemaal duidelijk. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen zodat geval per geval de voordelen en risico's van een behandeling afgewogen kunnen worden, de aangewezen opvolging tijdens een behandeling bepaald kan worden (waaronder de beslissing om de behandeling te staken) en de noodzaak van toevoeging van supplementen overwogen kan worden.

In klinisch onderzoek met tenofoviridisoproxil en postmarketing veiligheidsbewaking bij volwassenen zijn gevallen van nierfalen, nierfunctiestoornis en proximale niertubulopathie (inclusief fanconisyndroom) gerapporteerd. Bij sommige patiënten is proximale niertubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen), rabdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.

Het gebruik van tenofoviridisoproxil bij adolescenten met een nierfunctiestoornis wordt niet aanbevolen. Tenofoviridisoproxil mag niet worden ingesteld bij adolescenten met een nierfunctiestoornis en moet worden gestaakt bij adolescenten die tijdens een behandeling met tenofoviridisoproxil een nierfunctiestoornis ontwikkelen.

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij adolescente patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofoviridisoproxil worden in tabel 1 hieronder vermeld. Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij adolescente patiënten zonder risicofactoren voor de nieren

	Vóór tenofoviridisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden met tenofoviridisoproxil	> 3 maanden met tenofoviridisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Om de 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als bevestigd wordt dat serumfosfaat < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie opnieuw binnen één week worden beoordeeld, met inbegrip van metingen van bloedglucose, het kaliumgehalte in bloed en glucoseconcentraties in urine. Als nierafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een nefroloog te worden geraadpleegd zodat de behandeling met tenofoviridisoproxil eventueel onderbroken kan worden. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.

Het gebruik van tenofoviridisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotxisch geneesmiddel en geneesmiddelen die via dezelfde weg worden uitgescheiden; indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd. Na het instellen van een hoge dosis of meerdere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en met risicofactoren voor nierdisfunctie. Als tenofoviridisoproxil tegelijkertijd met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie naar behoren worden gecontroleerd.



## Behandeling van effecten op het bot

Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de BMD.

Bij met hepatitis B geïnfecteerde adolescenten zijn dalingen van de BMD gemeld. De BMD Z-scores die na 72 weken werden waargenomen bij proefpersonen die met tenofovirdisoproxil werden behandeld, waren lager dan de scores die werden waargenomen bij proefpersonen die placebo kregen.

De effecten van tenofovirdisoproxil, die gepaard gaan met veranderingen in BMD, op de gezondheid van het bot op lange termijn en het latere risico op fracturen zijn op dit moment nog niet bekend.

Als botafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een endocrinoloog en/of nefroloog te worden geraadpleegd.

## Doseringsaanbevelingen voor tenofovirdisoproxil bij adolescenten

Tenofovirdisoproxil is goedgekeurd voor de behandeling van chronische hepatitis B bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 18 jaar die  $\geq 35$  kg wegen met gecompenseerde leverziekte en aangetoonde immuun-actieve ziekte, d.w.z. actieve virale replicatie, aanhoudend verhoogde serum-ALT-spiegels en histologisch aangetoonde actieve ontsteking en/of fibrose. Bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een gewicht  $\geq 35$  kg is de aanbevolen dosis 245 mg tenofovirdisoproxil eenmaal daags.

Aanvullende informatie betreffende tenofovirdisoproxil 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 BEHANDELING VAN ADOLESCENTEN (12-18 JAAR) MET HIV

De risico minimalisatie materialen voor tenofoviridisoproxil 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 en een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).*

- *Controleer creatinineklaring en serumfosfaat van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.*
- *Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil 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.*
- *Tenofoviridisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescenten met een nierfunctiestoornis.*
- *Tenofoviridisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD).*

### Belangrijke aandachtspunten

- ✓ Een multidisciplinaire benadering wordt aanbevolen voor de behandeling van adolescenten.
- ✓ Controleer creatinineklaring en serumfosfaat van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.
- ✓ Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd (na een behandeling van twee tot vier weken, na een behandeling van drie maanden en daarna om de drie tot zes maanden bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren) (zie tabel 1 hiernaast).
- ✓ Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- ✓ Tenofoviridisoproxil mag niet worden gebruikt bij adolescenten met een nierfunctiestoornis.
- ✓ Beoordeel de nierfunctie opnieuw binnen 1 week als tijdens de behandeling met tenofoviridisoproxil wordt bevestigd dat serumfosfaat < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is.
- ✓ Als nierafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een nefroloog te worden geraadpleegd zodat de behandeling met tenofoviridisoproxil eventueel onderbroken kan worden. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.
- ✓ Het gelijktijdige of recente gebruik van nefrotxische geneesmiddelen moet worden vermeden.
- ✓ Tenofoviridisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD). De effecten van tenofoviridisoproxil, die gepaard gaan met veranderingen in BMD, op de gezondheid van het bot op lange termijn en het latere risico op fracturen zijn op dit moment nog niet bekend bij adolescenten.
- ✓ Als botafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een endocrinoloog en/of nefroloog te worden geraadpleegd.

### Behandeling van effecten op de nieren

De effecten op het bot en niertoxiciteit op lange termijn zijn nog niet helemaal duidelijk. Bovendien is de omkeerbaarheid van niertoxiciteit ook niet helemaal

duidelijk. Daarom wordt een multidisciplinaire benadering aanbevolen zodat geval per geval de voordelen en risico's van een behandeling afgewogen kunnen worden, de aangewezen opvolging tijdens een behandeling bepaald kan worden (waaronder de beslissing om de behandeling te staken) en de noodzaak van toevoeging van supplementen overwogen kan worden.

In klinisch onderzoek met tenofoviridisoproxil en postmarketing veiligheidsbewaking bij volwassenen zijn gevallen van nierfalen, nierfunctiestoornis en proximale niertubulopathie (inclusief fanconisyndroom) gerapporteerd. Bij sommige patiënten is proximale niertubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen), rhabdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie. Het gebruik van tenofoviridisoproxil bij adolescenten met een nierfunctiestoornis wordt niet aanbevolen. Tenofoviridisoproxil mag niet worden ingesteld bij adolescenten met een nierfunctiestoornis en moet worden gestaakt bij adolescenten die tijdens een behandeling met tenofoviridisoproxil een nierfunctiestoornis ontwikkelen. De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij adolescentie patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofoviridisoproxil worden in tabel 1 hieronder vermeld. Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren<sup>1</sup>

	Vóór tenofoviridisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden met tenofoviridisoproxil	> 3 maanden met tenofoviridisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Om de 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als bevestigd wordt dat serumfosfaat < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) is, moet de nierfunctie opnieuw binnen één week worden beoordeeld, met inbegrip van metingen van bloedglucose, het kaliumgehalte in bloed en glucoseconcentraties in urine. Als nierafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een nefroloog te worden geraadpleegd zodat de behandeling met tenofoviridisoproxil eventueel onderbroken kan worden. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.

Het gebruik van tenofoviridisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotxisch geneesmiddel en geneesmiddelen die via dezelfde weg worden uitgescheiden; indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd. Bij patiënten die tenofoviridisoproxil krijgen in combinatie met een proteaseremmer met ritonavir of cobicistat als booster is een groter risico van nierfunctiestoornis gemeld. Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwlettend worden opgevolgd. Bij patiënten met risicofactoren voor de nieren moet de gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil met een proteaseremmer met booster zorgvuldig worden afgewogen.

Na het instellen van een hoge dosis of meerdere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en met risicofactoren voor nierdisfunctie. Als

tenofoviridisoproxil tegelijkertijd met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie naar behoren worden gecontroleerd.

### **Behandeling van effecten op het bot**

Tenofoviridisoproxil kan leiden tot een daling van de BMD.

Bij pediatrische patiënten zijn dalingen van de BMD gemeld. Bij adolescenten waren de BMD Z-scores die na 48 weken werden waargenomen bij proefpersonen die met tenofoviridisoproxil werden behandeld lager dan de scores die werden waargenomen bij proefpersonen die placebo kregen.

De effecten van tenofoviridisoproxil, die gepaard gaan met veranderingen in BMD, op de gezondheid van het bot op lange termijn en het latere risico op fracturen zijn op dit moment nog niet bekend.

Als botafwijkingen worden vermoed of vastgesteld, dient een endocrinoloog en/of nefroloog te worden geraadpleegd.

### **Doseringsaanbevelingen voor tenofoviridisoproxil bij adolescenten**

Bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met een gewicht van  $\geq 35$  kg is de aanbevolen dosis eenmaal daags 245 mg tenofoviridisoproxil.

Aanvullende informatie betreffende tenofoviridisoproxil 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