

## ***Risico minimalisatie materiaal betreffende tenofovirdisoproxil voor voorschrijvers***

### ***Brochure behandeling van adolescenten (12-18 jaar) met chronische hepatitis B***

**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 alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- 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 aandachtspunten**

- Een multidisciplinaire benadering wordt aanbevolen voor de behandeling van adolescenten.
- Controleer creatinineklaring en serumfosfaat van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofovirdisoproxil te starten.
- Tijdens behandeling met tenofovirdisoproxil 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).
- 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.
- Beoordeel de nierfunctie opnieuw binnen 1 week als tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil eventueel onderbroken kan worden. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil 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.

- Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD). 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 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 tenofovirdisoproxil 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), rbdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.

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

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij adolescentie patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil 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 adolescentie patiënten zonder risicofactoren voor de nieren**

|            | Vóór tenofovirdisoproxil          | Tijdens de eerste 3 maanden met tenofovirdisoproxil | > 3 maanden met tenofovirdisoproxil |
|------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|
| 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 tenofovirdisoproxil eventueel onderbroken kan worden.

Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil 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, 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 tenofovirdisoproxil en

met risicofactoren voor nierdisfunctie. Als tenofovirdisoproxil 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 fractures 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 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 bijsluiters 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 bijsluiters.

### **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken

## ***Risico minimalisatie materiaal betreffende tenofoviridisoproxil voor voorschrijvers***

-

### ***Brochure behandeling van kinderen en adolescenten (2-18 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 kinderen of 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 kinderen en 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).
- Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- Tenofoviridisoproxil mag niet worden gebruikt bij kinderen of 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 nefrotoxische geneesmiddelen moet worden vermeden.
- Tenofovirdisoproxil kan leiden tot een daling van de botmineraaldichtheid (BMD). 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 voor kinderen en 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 tenofovirdisoproxil 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), rbdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie. Het gebruik van tenofovirdisoproxil bij kinderen of adolescenten met een nierfunctiestoornis wordt niet aanbevolen. tenofovirdisoproxil mag niet worden ingesteld bij kinderen of adolescenten met een nierfunctiestoornis en moet worden gestaakt bij kinderen of adolescenten die tijdens een behandeling met tenofovirdisoproxil een nierfunctiestoornis ontwikkelen.

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij kinderen en adolescenten patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofovirdisoproxil 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 tenofovirdisoproxil          | Tijdens de eerste 3 maanden met tenofovirdisoproxil | > 3 maanden met tenofovirdisoproxil |
|------------|-----------------------------------|---|-------------------------------------|
| 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 tenofovirdisoproxil eventueel onderbroken kan worden.

Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofovirdisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.

Het gebruik van tenofovirdisoproxil 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, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

Bij patiënten die tenofovirdisoproxil 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. Bij kinderen waren de BMD Z-scores die na 48 weken werden waargenomen bij proefpersonen die overschakelden naar tenofoviridisoproxil lager dan de scores die werden waargenomen bij proefpersonen die voort werden behandeld met hun schema met stavudine of zidovudine.

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 kinderen en 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.

Voor de behandeling van HIV-1 geïnfecteerde kinderen van 2 tot <12 jaar worden lagere doses tenofoviridisoproxil gebruikt. Aanvullende informatie betreffende tenofoviridisoproxil is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiters 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 bijsluiters.

### **Referenties**

1. Samenvatting van de productkenmerken