

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

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die TDF verschreiben und zur Anwendung bringen, im Interesse der Patientensicherheit die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Diese Broschüre gibt wichtige Hinweise zum Umgang mit möglichen Wirkungen von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) auf die Nieren und Knochen.^{1,2}

Anwendung von TENOFOVIRDISOPROXIL und EMTRICITABIN/TENOFOVIRDISOPROXIL bei pädiatrischen Patienten

TENOFOVIRDISOPROXIL (TDF) ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter ab 12 Jahren zugelassen, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Die Sicherheit und Wirksamkeit von TDF bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Wichtige Hinweise zu den Dosierungsempfehlungen für TENOFOVIRDISOPROXIL in dieser Patientengruppe sind weiter unten zu finden.^{1,2}

EMTRICITABIN/TENOFOVIRDISOPROXIL ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis 18 Jahren zugelassen, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg sollten eine Tablette EMTRICITABIN/TENOFOVIRDISOPROXIL einmal täglich einnehmen.³

Die Sicherheit und Wirksamkeit von EMTRICITABIN/TENOFOVIRDISOPROXIL® bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen.

Wichtige Hinweise und Empfehlungen zu TENOFOVIRDISOPROXIL und EMTRICITABIN/TENOFOVIRDISOPROXIL

- Bei der Behandlung von Jugendlichen wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen
- Überprüfen Sie bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit TDF (TENOFVIRDISOPROXIL oder EMTRICITABIN/TENOFOVIRDISOPROXIL) die Kreatinin-Clearance und das Serumphosphat
- Unter der Behandlung mit TDF sollte die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat) regelmäßig bestimmt werden (bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate) (siehe Tabelle 1)

- Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich
- TDF sollte bei Jugendlichen mit bestehender Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden
- Kontrollieren Sie bei einem bestätigten Serumphosphatspiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) unter der Behandlung mit TDF die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut
- Holen Sie bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien den Rat eines Nephrologen ein, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit TDF zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit TDF erwogen werden
- Vermeiden Sie eine gleichzeitige oder vor kurzem erfolgte Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln
- TDF kann eine Verminderung der Knochendichte (BMD) verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit TDF auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko bei Jugendlichen sind zur Zeit nicht bekannt
- Ziehen Sie einen Endokrinologen und/oder Nephrologen zu Rate, wenn Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet werden

Hinweise zur Wirkung auf die Nieren

Langzeiteffekte der TDF-assoziierten Knochen- und Nierentoxizität sind bislang unzureichend geklärt. Darüber hinaus ist die Nierentoxizität nicht mit völliger Sicherheit reversibel. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um in jedem Einzelfall Nutzen und Risiko einer Behandlung abzuwägen, über angemessene Überwachungsmaßnahmen zu entscheiden (einschließlich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen.

In klinischen Studien und im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung von TDF bei Erwachsenen wurden Fälle von Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen und proximaler renaler Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom) berichtet. Bei manchen Patienten war die proximale renale Tubulopathie mit Myopathie, Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen), Rhabdomyolyse, Muskelschwäche, Hypokaliämie und Hypophosphatämie assoziiert.

Die Anwendung von TDF bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen. Eine Behandlung mit TDF sollte bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen und bei Kindern und Jugendlichen, die während der Behandlung mit TDF eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

Die Empfehlungen für die Überwachung der Nierenfunktion bei Kindern und Jugendlichen ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung vor und während der Behandlung mit TDF sind in Tabelle 1 zu finden. Bei Patienten mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Tabelle 1: Überwachung der Nierenfunktion bei Patienten ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung

	Vor der Behandlung mit TDF	Während der ersten 3 Behandlungsmonate unter TDF	Ab dem 4. Behandlungsmonat unter TDF
Häufigkeit	Zu Beginn	nach 2 bis 4 Wochen und nach 3 Monaten	alle 3 bis 6 Monate
Parameter	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat

Bei einem bestätigten Serumphosphatspiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollten auch Blutzucker, Kaliumkonzentration im Blut und Glukosekonzentration im Urin bestimmt werden. Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit TDF zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit TDF erwogen werden.

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

Bei Patienten, die TDF in Kombination mit einem mit Ritonavir oder Cobicistat geboosterten Proteasehemmer erhielten, wurde ein höheres Risiko für eine Nierenfunktionsstörung berichtet. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die gleichzeitige Anwendung von TDF mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

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

Hinweise zur Wirkung auf die Knochen

TDF kann eine Verminderung der BMD verursachen.

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei Jugendlichen waren nach 48 Wochen die BMD Z-Scores* der Patienten, die TDF erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Nach 48 Wochen waren die BMD Z-Scores der Kinder, die zu TDF wechselten, niedriger als die derjenigen, die ihre Stavudin- oder Zidovudin-haltige Therapie beibehielten.

Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit TDF auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind zur Zeit nicht bekannt.

Werden Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.

Dosierungsempfehlungen für TENOFVIRDISOPROXIL und für EMTRICITABIN/TENOFVIRDISOPROXIL bei Jugendlichen

TENOFVIRDISOPROXIL Mylan® und EMTRICITABIN/
TENOFVIRDISOPROXIL Mylan® sind in den folgenden Stärken und
Darreichungsformen zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten erhältlich:^{1,2}

Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	TENOFVIRDISOPROXIL Stärke und Darreichungsform (einmal täglich)	EMTRICITABIN/TENOFVIRDIS OPROXIL Stärke und Darreichungsform (einmal täglich) ^a
12 bis 18	≥ 35	245 mg Filmtablette	200 mg/245 mg Filmtablette

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

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

^aEmtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat stehen auch als Einzelpräparate für die Behandlung einer HIV-1-Infektion zur Verfügung, falls ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe von EMTRICITABIN/TENOFVIRDISOPROXIL notwendig ist. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Referenzen:

1. Fachinformationen Tenofoviridisoproxil Mylan 245 mg Filmtabletten
2. Fachinformation Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil Mylan 200 mg/245 mg Filmtabletten

Datum der Erstellung: Oktober 2019
Version 1

Hinweise für Angehörige der Heilberufe zur Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) und TDF-haltigen Arzneimitteln von Mylan zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher

