



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Tenofoviridisoproxil-haltige Arzneimittel verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken von Tenofoviridisoproxil und Tenofoviridisoproxil-haltigen Arzneimitteln bei HIV-1-infizierten Kindern* und Jugendlichen - Ärzte

Bitte beachten Sie auch die Fachinformationen zu Tenofoviridisoproxil 123 mg; 163 mg; 204 mg und 245 mg Filmtabletten, 33 mg/g Granulat, und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil 200 mg/245 mg Filmtabletten.

Dieser Leitfaden enthält wichtige Hinweise zum Umgang mit möglichen Wirkungen von Tenofoviridisoproxil auf die Nieren und Knochen.

Anwendung von Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil bei pädiatrischen Patienten

Tenofoviridisoproxil ist in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Kinder* und Jugendlicher im Alter von 2 bis < 18 Jahren zugelassen, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Zur Anwendung bei HIV-1-infizierten Kindern im Alter von unter 2 Jahren liegen derzeit keine Daten vor.

Wichtige Hinweise zu den Dosierungsempfehlungen für Tenofoviridisoproxil in dieser Patientengruppe sind weiter unten zu finden.

* Die Behandlung HIV-1-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren erfolgt mit reduzierten Dosen Tenofoviridisoproxil. 245 mg Filmtabletten sind zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren nicht geeignet. Die Verfügbarkeit anderer geeigneter Formulierungen ist zu prüfen.

Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (Fixkombinationstablette 200 mg/245 mg) 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/Tenofoviridisoproxil einmal täglich einnehmen.

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

Wichtige Hinweise und Empfehlungen zu Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

- Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen
- Überprüfen Sie bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil (alleine oder in Kombination mit Emtricitabin) die Kreatinin-Clearance und das Serumphosphat
- Unter der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 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
- Tenofovirdisoproxil sollte bei Kindern oder 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 Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxil erwogen werden
- Vermeiden Sie eine gleichzeitige oder vor kurzem erfolgte Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln
- Tenofovirdisoproxil kann eine Verminderung der Knochendichte (BMD) verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofovirdisoproxil auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko bei Kindern und Jugendlichen sind nicht geklärt
- Ziehen Sie einen Endokrinologen und/oder Nephrologen zu Rate, wenn Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet werden

Hinweise zur Wirkung auf die Nieren

Langzeiteffekte der Tenofovirdisoproxil -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 Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen. Eine Behandlung mit Tenofovirdisoproxil sollte bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen und bei Kindern und Jugendlichen, die während der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil	Während der ersten 3 Behandlungsmonate unter Tenofovirdisoproxil	Ab dem 4. Behandlungsmonat unter Tenofovirdisoproxil
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 Glucosekonzentration im Urin bestimmt werden. Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofovirdisoproxil erwogen werden.

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

Bei Patienten, die Tenofovir-disoproxil 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 Tenofovir-disoproxil mit einem geboosterten Proteasehemmer sorgfältig geprüft werden.

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

Hinweise zur Wirkung auf die Knochen

Tenofovir-disoproxil 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 Tenofovir-disoproxil erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Nach 48 Wochen waren die BMD Z-Scores der Kinder, die zu Tenofovir-disoproxil wechselten, niedriger als die derjenigen, die ihre Stavudin- oder Zidovudin-haltige Therapie beibehielten.

Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofovir-disoproxil auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind nicht geklärt.

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

** Der BMD Z-Score vergleicht die Knochendichte des Patienten mit einem in Bezug auf Alter, Geschlecht und Ethnizität vergleichbaren Normalkollektiv und beschreibt die Anzahl der Standardabweichungen der Knochendichte vom Mittelwert des Vergleichskollektivs.

Dosierungsempfehlungen für Tenofovir-disoproxil bei Kindern und Jugendlichen und für Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil bei Jugendlichen

Tenofovir-disoproxil und Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil sind – abhängig von Alter und Gewicht – in den folgenden Stärken und Darreichungsformen zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten erhältlich:

Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Tenofovir-disoproxil Stärke und Darreichungsform (einmal täglich)***	Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil Stärke und Darreichungsform (einmal täglich) ^a
12 bis < 18	≥ 35	245 mg Filmtablette	200 mg/245 mg Filmtablette
6 bis < 12	28 bis < 35	204 mg Filmtablette	Nicht zugelassen bei Kindern unter 12 Jahren.
6 bis < 12	22 bis < 28	163 mg Filmtablette	
6 bis < 12	17 bis < 22	123 mg Filmtablette	
2 bis < 18	≥ 10	33 mg/g Granulat	

*** 245 mg Filmtabletten sind zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren nicht geeignet. Die Verfügbarkeit anderer geeigneter Formulierungen ist zu prüfen.

^a Emtricitabin und Tenofovir-disoproxil 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/Tenofovir-disoproxil notwendig ist. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

Die folgenden Ausführungen gelten nur für die Formulierung 33mg/g Granulat. Diese Formulierung ist bislang nur für das Arzneimittel Viread 33mg/g Granulat verfügbar:

Die empfohlene Dosis Viread 33 mg/g Granulat beträgt 6,5 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) pro Kilogramm Körpergewicht. Zur Dosis von 6,5 mg/kg des Granulats liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Deshalb ist eine engmaschige Überwachung der Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich.

Dosierungsempfehlungen für Viread 33 mg/g Granulat für HIV-1-infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren:

Körpergewicht (kg)	Anzahl Messlöffel Granulat einmal täglich
10 bis < 12	2
12 bis < 14	2,5
14 bis < 17	3
17 bis < 19	3,5
19 bis < 22	4
22 bis < 24	4,5
24 bis < 27	5
27 bis < 29	5,5
29 bis < 32	6
32 bis < 34	6,5
34 bis < 35	7
≥ 35	7,5

Weitere Informationen finden Sie in den Fachinformationen von Tenofovirdisoproxil 123; 163; 204, 245 mg Filmtabletten, 33 mg/g Granulat und Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg Filmtabletten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.