

HINWEISE ZUR KONTROLLE DER NIERENFUNKTION UND EMPFEHLUNGEN ZUR DOSISANPASSUNG BEI ERWACHSENEN UNTER TENOFOVIRDISOPROXILFUMARAT (TDF)

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von TDF ist eine Auflage aus dem europäischen Zulassungsverfahren. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routine-maßnahmen 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.

HIV-positive Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Nierenfunktionsstörungen. Aus diesem Grund ist eine Überwachung der Nierenfunktion vor und während der Behandlung notwendig.¹ Im Weiteren sind die spezifischen Empfehlungen für TDF-haltige Behandlungsregime bei Erwachsenen aufgeführt. Für Stribild ist eine separate Informationsbroschüre verfügbar.

Wichtige Hinweise und Empfehlungen

- ✓ Überprüfen Sie bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit TDF die Kreatinin-Clearance mit Hilfe des beiliegenden Kreatinin-Clearance-Rechenschiebers
- ✓ 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
- ✓ Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sollte TDF nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Hierbei muss unter Umständen die tägliche Dosis von TDF angepasst werden (siehe Tabelle 2) oder ein verlängertes Dosierungsintervall angewendet werden (siehe Tabelle 3)
- ✓ Für die Behandlung von Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance auf <50 ml/min oder der Serumphosphat Spiegel auf <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit TDF erwogen werden. 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

Das renale Sicherheitsprofil von TDF

In klinischen Studien mit TDF und im Rahmen der Überwachung seit der Markteinführung wurde in seltenen Fällen Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen und proximale renale Tubulopathie (einschließlich Fanconi Syndrom) berichtet. Bei manchen Patienten war die proximale renale Tubulopathie mit einer Myopathie, Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen), Rhabdomyolyse, Muskelschwäche, Hypokaliämie und Hypophosphatämie assoziiert.²⁻⁵

Überwachung der Nierenfunktion

Die Empfehlungen für die Überwachung der Nierenfunktion bei Patienten 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 Nierenfunktionsstörung²⁻⁵

	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	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat	Kreatinin-Clearance und Serumphosphat

Falls bei Patienten unter TDF das Serumphosphat auf <1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder die Kreatinin-Clearance auf <50 ml/min gesunken ist, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen. Für die Behandlung von Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance auf <50 ml/min oder das Serumphosphat auf <1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, oder für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit TDF erwogen werden.²⁻⁵

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, muss 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.²⁻⁵

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.²⁻⁵

Anwendung bei Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung sollte TDF nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko überwiegt. Eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen.

TDF wird hauptsächlich renal eliminiert, so dass die Exposition gegenüber TDF bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung steigt. Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von TDF bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min). Bei erwachsenen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min einschließlich hämodialysepflichtiger Patienten wird empfohlen, Viread 33 mg/g Granulat zu verwenden, damit diese Patienten eine reduzierte tägliche Dosis TDF erhalten können (siehe Tabelle 2). Für Patienten, die Viread 33 mg/g Granulat nicht einnehmen können, können verlängerte Dosierungsintervalle unter Verwendung von Viread 245 mg Filmtabletten angewendet werden (siehe Tabelle 3).

Die Empfehlungen zur Anpassung des Dosierungsintervalls bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/min, die Viread 245 mg Filmtabletten und fixe Dosiskombinationen mit Tenofovirdisoproxilfumarat einnehmen, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 2: Empfohlene Anpassung der täglichen Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen⁵

	Kreatinin-Clearance (ml/min)				Hämodialyse-Patienten*
	50–80	30–49*	20–29*	10–19*	
Viread 33 mg/g Granulat	245 mg (7,5 Messlöffel) Granulat einmal täglich (keine Anpassung notwendig)	132 mg (4 Messlöffel) Granulat einmal täglich	65 mg (2 Messlöffel) Granulat einmal täglich	33 mg (1 Messlöffel) Granulat einmal täglich	16,5 mg (0,5 Messlöffel) Granulat können im Anschluss an jede vierstündige Hämodialyse-Sitzung verabreicht werden

* Diese Anpassungen der Dosierung beruhen nicht auf Daten aus klinischen Studien. Deshalb müssen das klinische Ansprechen auf die Behandlung und die Nierenfunktion engmaschig überwacht werden. Für Patienten unter Therapie mit Viread 33 mg/g Granulat, die keine Hämodialyse erhalten und eine Kreatinin-Clearance <10 ml/min aufweisen, können keine Dosisempfehlungen aufgestellt werden.⁵

Tabelle 3: Anpassung des Dosierungsintervalls bei Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung²⁻⁵

	Kreatinin-Clearance (ml/min)			Hämodialyse-Patienten
	50–80	30–49	10–29	
Atripla	Alle 24 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)	Nicht empfohlen bei Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min)		
Eviplera ▼	Alle 24 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)	Nicht empfohlen bei Patienten mit einer mittelgradigen oder schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <50 ml/min)		
Truvada	Alle 24 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)	Alle 48 Stunden*	Nicht empfohlen bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) und bei hämodialysepflichtigen Patienten.	
Viread 245 mg Filmtabletten	Alle 24 Stunden (keine Dosisanpassung erforderlich)	Für Patienten, die Viread 33 mg/g Granulat nicht einnehmen können, können Viread 245 mg Filmtabletten alle 48 Stunden angewendet werden**	Für Patienten, die Viread 33 mg/g Granulat nicht einnehmen können und für die keine alternative Therapiemöglichkeit besteht, können verlängerte Dosierungsintervalle unter Verwendung von Viread 245 mg Filmtabletten angewendet werden: Schwere Nierenfunktionsstörung – alle 72-96 Stunden (Dosierung zweimal wöchentlich). Hämodialysepflichtige Patienten – alle 7 Tage im Anschluss an eine Hämodialyse-Sitzung***	

* Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min wird eine Anpassung des Dosierungsintervalls für Truvada empfohlen. Diese Anpassungen des Dosierungsintervalls beruhen nicht auf Daten aus klinischen Studien. Das klinische Ansprechen auf die Behandlung sollte bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden. Begrenzte Daten aus klinischen Studien lassen vermuten, dass die verlängerten Dosierungsintervalle möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten.

** Die Anpassungen des Dosierungsintervalls von Viread 245 mg Filmtabletten bei Patienten mit mittelgradiger (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 49 ml/min) und schwerer (<30 ml/min) Nierenfunktionsstörung beruhen nicht auf Daten aus klinischen Studien. Das klinische Ansprechen auf die Behandlung sollte bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden. Begrenzte Daten aus klinischen Studien lassen vermuten, dass die verlängerten Dosierungsintervalle möglicherweise nicht optimal sind und zu einer erhöhten Toxizität und ungenügender Wirksamkeit führen könnten.

*** Unter der Annahme, dass pro Woche drei Hämodialyse-Sitzungen mit jeweils etwa vier Stunden durchgeführt werden, bzw. nach 12 Stunden kumulativer Hämodialyse. Für Patienten unter Therapie mit Viread 245 mg Filmtabletten, die keine Hämodialyse erhalten und eine Kreatinin-Clearance <10 ml/min aufweisen, können keine Dosisempfehlungen gemacht werden.⁵

Referenzen

1. Gupta SK *et al. Clin Infect Dis* 2005;40:1559-1585
2. Atripla Fachinformation
3. Eviplera ▼ Fachinformation

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

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 anzuzeigen:

Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96,
E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de.

4. Truvada Fachinformation
5. Viread Fachinformation

Datum der Erstellung: März 2015
VIR/DE/15-03/NPM/1058

Hinweise zur Kontrolle der Nierenfunktion und Empfehlungen zur Dosisanpassung unter Tenofovirdisoproxilfumarat (TDF)

Atripla® Eviplera® ▼ Truvada® Viread®

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

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 anzuzeigen:

Gilead Sciences GmbH, Abteilung Arzneimittelsicherheit, Fax-Nr.: 089/899890-96, E-Mail: drugsafetygermany@gilead.com, und/oder über das nationale Meldesystem an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de.

Kreatinin-Clearance-Rechenschieber

Gebrauchsanweisung

1. In Abhängigkeit vom Alter das Gewicht des Patienten auf dieser Skala einstellen

Alter männlich (Jahre) 20 30 40 50 60 70 80 90 95

Gewicht (kg)

Alter weiblich (Jahre) 20 30 40 50 60 70 80 90 95

$$C_{CR}(\text{mL}/\text{min}) = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ falls weiblich})$$

Serumkreatinin (µmol/l) 442 354 265 221 177 133 88 53 44 35
 (mg/dl) 5,0 4,0 3,0 2,5 2,0 1,5 1,0 0,6 0,5 0,4

2. Ohne Änderung der Schiebeposition auf der Skala rechts unter dem gemessenen Serumkreatinin-Wert den Kreatinin-Clearance-Wert ablesen

Kreatinin-Clearance

