



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 Tenofovirdisoproxil verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken von Tenofovirdisoproxil bei Kindern* und Jugendlichen mit chronischer Hepatitis B - Ärzte

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

Dieser Leitfaden enthält wichtige Hinweise zu möglichen Wirkungen von Tenofovirdisoproxil auf die Nieren und Knochen bei Kindern* und Jugendlichen im Alter von 2 bis <18 Jahren mit chronischer Hepatitis B sowie Dosisempfehlungen für Tenofovirdisoproxil in dieser Patientengruppe.

* Die Behandlung HBV-infizierter pädiatrischer Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren erfolgt mit reduzierten Dosen Tenofovirdisoproxil. 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.

Wichtige Hinweise und Empfehlungen

- Bei der Behandlung von Kindern und Jugendlichen wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen
- Überprüfen Sie bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil die Kreatinin-Clearance und das Serumphosphat
- Unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil 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 und Jugendlichen mit bestehender Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden
- Bei einem bestätigten Serumphosphatspiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) unter der Behandlung mit Tenofovirdisoproxil sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden
- 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
- Werden Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden

Hinweise zur Wirkung auf die Nieren

Langzeiteffekte der 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 gegeneinander abzuwägen, eine geeignete Überwachung während der Behandlung zu bestimmen (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 Tenofoviridisoproxil bei Erwachsenen wurden Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen und proximale renale 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 Tenofoviridisoproxil bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen. Eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxil sollte bei Kindern und Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei Kindern und Jugendlichen, die während der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil 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 Tenofoviridisoproxil	Während der ersten 3 Behandlungsmonate unter Tenofoviridisoproxil	Ab dem 4. Behandlungsmonat unter Tenofoviridisoproxil
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 sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen. Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung mit Tenofoviridisoproxil zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Tenofoviridisoproxil erwogen werden.

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

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

Hinweise zur Wirkung auf die Knochen

Tenofoviridisoproxil kann eine Verminderung der BMD verursachen.

Bei HBV-infizierten Kindern und Jugendlichen wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Nach 48 Wochen (Kinder 2 bis < 12 Jahren) oder nach 72 Wochen (Jugendliche 12 bis < 18 Jahren) waren die BMD Z-Scores** der Patienten, die Tenofoviridisoproxil erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden.

Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofoviridisoproxil 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.

Dosisempfehlungen für Tenofoviridisoproxil bei Kindern und Jugendlichen

Tenofoviridisoproxil ist zugelassen für die Behandlung chronischer Hepatitis B bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit kompensierter Lebererkrankung und nachgewiesener immunaktiver Erkrankung, d.h. aktiver viraler Replikation und dauerhaft erhöhten Serum-ALT-Werten oder histologischem Nachweis einer mäßigen bis schweren Entzündung und/oder Fibrose. Die Entscheidung zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen sollte unter sorgfältiger Abwägung der individuellen Bedürfnisse des Patienten und unter Berücksichtigung der aktuellen Therapieleitlinien für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen einschließlich histologischer Ausgangsbefunde erfolgen. Der Nutzen einer langfristigen virologischen Suppression bei dauerhafter Behandlung muss gegen die Risiken abgewogen werden, die mit einer Langzeit-Behandlung im Zusammenhang stehen, u. a. die Entstehung eines resistenten Hepatitis-B-Virus und die Unsicherheiten in Bezug auf die langfristige Auswirkung von Knochen- und Nierentoxizität. Zur Anwendung bei Kindern mit chronischer Hepatitis B im Alter von unter 2 Jahren liegen derzeit keine Daten vor.

Tenofoviridisoproxil ist – abhängig von Alter und Gewicht – in den folgenden Stärken und Darreichungsformen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen erhältlich:

Tabelle 2: Verfügbare Darreichungsformen für Kinder und Jugendliche

Alter (Jahre)	Körpergewicht (kg)	Tenofoviridisoproxil Stärke und Darreichungsform (einmal täglich)***
12 bis < 18	≥ 35	245 mg Filmtablette
6 bis < 12	28 bis < 35	204 mg Filmtablette
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.

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 Tenofoviridisoproxil pro Kilogramm Körpergewicht einmal täglich zu einer Mahlzeit. 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 HBV-infizierte Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren:

Tabelle 3: Dosierung von Viread 33 mg/g Granulat für Kinder und Jugendliche

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 Tenofoviridisoproxil 123; 163; 204, 245 mg Filmtabletten, 33 mg/g Granulat.

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.