

Solna, juni 2020

Til lægen.

Vi ønsker hermed at oplyse om følgende uddannelsesmaterialer vedr. Tenofovir disoproxil Accordpharma, som kan hentes på <http://www.accordfiles.com/dk-Tenofovir disoproxil Accord>:

- Rådgivning til unge fra 12 til < 18 år vedr. kontrol af nyrefunktion og knoglepåvirkning og dosisjustering af Tenofovir disoproxil Accordpharma til behandling af kronisk hepatitis B
- Rådgivning til unge fra 12 til < 18 år vedr. kontrol af nyrefunktion og knoglepåvirkning og dosisjustering af Tenofovir disoproxil Accordpharma til behandling af hiv

Uddannelsesmateriale kan også bestilles via email:
info_denmark@accord-healthcare.com.

For fuldt omfattende produktresumé henviser vi til
<http://produktresume.dk/AppBuilder/search>

Materialet er beregnet til at give læger en forståelse for, hvilke vigtige risici de skal være opmærksomme på med hensyn til Tenofovir disoproxil Accordpharma.

Venlig hilsen,

Malin Källström

Malin Källström

Accord Healthcare Regulatory Affairs

Tel: +46 8 624 00 25

info_denmark@accord-healthcare.com

HBV pædiatrisk uddannelsesbrochure

Denne brochure giver vigtige råd om behandling af tenofovirs potentielle nyre- og knoglepåvirkninger hos unge patienter med kronisk hepatitis B i alderen 12 til <18 år, og om dosis anbefalinger for tenofovir til denne population.¹

Vigtige punkter til overvejelse:

- ✓ Der anbefales en tværvideenskabelig tilgang til behandling af unge
- ✓ Alle patienters kreatininclearance og serumfosfat skal kontrolleres før påbegyndelse af tenofovirbehandling.
- ✓ Under tenofovirbehandling bør nyrefunktionen (kreatininclearance og serumfosfat) vurderes regelmæssigt (efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og hver tredje til sjette måned derefter hos patienter uden renale risikofaktorer) (se tabel 1).
- ✓ Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion kræves der hyppigere monitorering af nyrefunktionen.
- ✓ Tenofovir bør ikke anvendes til unge med nedsat nyrefunktion.
- ✓ Revurdér nyrefunktionen inden for 1 uge, hvis serumfosfat er bekræftet til at være <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) i løbet af tenofovirbehandlingen.
- ✓ Hvis der er mistanke om eller påvist nyreabnormiteter, skal der rådføres med en nefrolog om hvor vidt tenofovirbehandlingen skal afbrydes. Det skal også overvejes, om behandling med tenofovir skal afbrydes i tilfælde af progressivt tab af nyrefunktion, når ingen anden årsag er blevet identificeret.
- ✓ Undgå samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler.
- ✓ Tenofovir kan medføre en reduktion i knoglemineraltæthed (BMD). Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovir på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko kendes ikke på nuværende tidspunkt.
- ✓ Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes, skal der foretages konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog.

Behandling af renale virkninger

Der er usikkerheder i forbindelse med virkningen af langvarig behandling på knogle- og nyretoksicitet. Desuden kan reversibiliteten af nyretoksicitet ikke helt påvises. Derfor anbefales en tværvideenskabelig fremgangsmåde for på tilstrækkelig vis at afveje balancen mellem risici og fordele ved behandling for hver enkelt patient, bestemme hensigtsmæssig monitorering i løbet af behandlingen (herunder en beslutning om at seponere behandlingen) og overveje behovet for supplering.

I kliniske undersøgelser og post-marketing sikkerhedsovervågning af tenofovir hos voksne er der indberettet tilfælde af nyresvigt, nedsat nyrefunktion, og proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom). Hos nogle patienter er proksimal renal tubulopati blevet forbundet med myopati, osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer), rhabdomyolyse, muskelsvaghed, hypokaliæmi og hypofosfatæmi.

Tenofovir anbefales ikke til brug hos unge med nedsat nyrefunktion. Tenofovir bør ikke påbegyndes hos unge med nedsat nyrefunktion, og bør seponeres hos unge, der udvikler nedsat nyrefunktion under tenofovirbehandling. Anbefalingerne for monitorering af nyrefunktionen hos unge patienter uden renale risikofaktorer før og under tenofovirbehandling forefindes i tabel 1.

Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion kræves der hyppigere monitorering af nyrefunktionen.

Tabel 1: Monitorering af nyrefunktionen hos unge patienter uden renale risikofaktorer

| | Forud for Tenofovir | I løbet af de første 3 måneder på tenofovir | > 3 måneder på tenofovir |
|------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|
| Hyppighed | Ved baseline | Ved 2 til 4 uger og 3 måneder | Hver 3. til 6. måned |
| Parameter | Kreatininclearance og serumfosfat | Kreatininclearance og serumfosfat | Kreatininclearance og serumfosfat |

Hvis serumfosfat bekræftes til at være $<3,0$ mg/dl ($0,96$ mmol/l), skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration. Hvis der er mistanke om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at afbryde behandlingen med tenofovir. Det skal også overvejes, om behandling med tenofovir skal afbrydes i tilfælde af progressivt tab af nyrefunktion, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

Brug af tenofovir bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel og medikamenter, der udskilles ad samme vej. Hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres ugentligt. Hos patienter i behandling med tenofovir med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis tenofovir administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

Behandling af knoglepåvirkninger

Tenofovir kan forårsage en reduktion i BMD. Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos HBV-inficerede unge. BMD Z-scores, der blev observeret hos forsøgspersoner efter 72 uger, som fik tenofovir, var lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo.

Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovir på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes, skal der foretages konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog.

Anbefalet dosis tenofovirdisoproxil til unge

Tenofovirdisoproxil 245 mg filmovertrukne tabletter er godkendt til behandling af kronisk hepatitis B hos unge i alderen 12 til <18 år, der vejer ≥ 35 kg med kompenseret leversygdom og tegn på immunaktiv sygdom, dvs. aktiv viral replikation, vedvarende forhøjede serum-ALAT-niveauer og histologisk tegn på aktiv inflammation og/eller fibrose. Der er i øjeblikket ingen tilgængelige data for børn med kronisk hepatitis B i alderen 2 til <12 år eller vægt <35 kg.¹

Kildeangivelser:

1. Produktresumé for Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmovertrukne tabletter

HIV pædiatrisk uddannelsesbrochure

Denne brochure giver vigtige råd om behandling af tenofovirs potentielle nyre- og knoglepåvirkninger hos hiv-1 inficerede unge patienter i alderen 12 til <18 år, og om dosisbefalinger for tenofovir til denne population.¹

Vigtige punkter til overvejelse

- ✓ Der anbefales en tværvideenskabelig tilgang til behandling af unge
- ✓ Alle patienters kreatininclearance og serumfosfat skal kontrolleres før påbegyndelse af tenofovirbehandling.
- ✓ Under tenofovirbehandling bør nyrefunktionen (kreatininclearance og serumfosfat) vurderes regelmæssigt (efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og hver tredje til sjette måned derefter hos patienter uden renale risikofaktorer) (se tabel 1).
- ✓ Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion kræves der hyppigere monitorering af nyrefunktionen.
- ✓ Tenofovir bør ikke anvendes til unge med nedsat nyrefunktion.
- ✓ Revurdér nyrefunktionen inden for 1 uge, hvis serumfosfat er bekræftet til at være <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) under tenofovirbehandling.
- ✓ Hvis der er mistanke om eller påvist nyreabnormiteter, skal der rådføres med en nefrolog om hvor vidt tenofovirbehandlingen skal afbrydes. Det skal også overvejes, om behandling med tenofovir skal afbrydes i tilfælde af progressivt tab af nyrefunktion, når ingen anden årsag er blevet identificeret.
- ✓ Undgå samtidig eller nylig brug af nefrotoksiske lægemidler.
- ✓ Tenofovir kan medføre en reduktion i knoglemineraltæthed (BMD). Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovir på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko kendes ikke på nuværende tidspunkt.
- ✓ Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes, skal der foretages konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog.

Behandling af renale virkninger

Der er usikkerheder i forbindelse med virkningen af langvarig behandling på knogle- og nyretoksicitet. Desuden kan reversibiliteten af nyretoksicitet ikke helt påvises. Derfor anbefales en tværvideenskabelig fremgangsmåde for på tilstrækkelig vis at afveje balancen mellem risici og fordele ved behandling for hver enkelt patient, bestemme hensigtsmæssig monitorering i løbet af behandlingen (herunder en beslutning om at seponere behandlingen) og overveje behovet for supplering.

I kliniske undersøgelser og post-marketing sikkerhedsovervågning af tenofovir hos voksne er der indberettet tilfælde af nyresvigt, nedsat nyrefunktion, og proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom). Hos nogle patienter er proksimal renal tubulopati blevet forbundet med myopati, osteomalaci (manifesteret som knoglesmerter og i sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer), rhabdomyolyse, muskelsvaghed, hypokaliæmi og hypofosfatæmi.

Tenofovir bør ikke anvendes til unge med nedsat nyrefunktion. Tenofovir bør ikke initieres til unge med nedsat nyrefunktion, og bør seponeres hos unge, som udvikler nedsat nyrefunktion i løbet af behandlingen med tenofovir.

Anbefalingerne for monitorering af nyrefunktionen hos unge patienter uden renale risikofaktorer før og under tenofovirbehandling forefindes i tabel 1 herunder. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion kræves der hyppigere monitorering af nyrefunktionen.

Tabel 1: Monitorering af nyrefunktionen hos patienter uden renale risikofaktorer

| | Forud for Tenofovir | I løbet af de første 3 måneder på tenofovir | > 3 måneder på tenofovir |
|------------------|-----------------------------------|--|------------------------------------|
| Hyppighed | Ved baseline | Ved 2 til 4 uger og 3 måneder | Hver 3. til 6. måned |
| Parameter | Kreatininclearance og serumfosfat | Kreatininclearance og serumfosfat | Kreatininclearance og serumfosfat |

Hvis serumfosfat bekræftes til at være <3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration.

Hvis der er mistanke om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at afbryde behandlingen med tenofovir. Det skal også overvejes, om behandling med tenofovir skal afbrydes i tilfælde af progressivt tab af nyrefunktion, når ingen anden årsag er blevet identificeret.

Brug af tenofovir bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel og medikamenter, der udskilles ad samme vej. Hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik tenofovir i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Nøje monitorering af nyrefunktionen er påkrævet hos disse patienter. Hos patienter med renale risikofaktorer skal administration af tenofovir sammen med en boostet proteasehæmmer evalueres nøje.

Hos patienter i behandling med tenofovir med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non-steroide antiinflammatoriske midler (NSAID'er) og behandling med flere NSAID'er. Hvis tenofovir administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

Behandling af knoglepåvirkninger

Tenofovir kan forårsage en reduktion i BMD. Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos unge var BMD Z-scores, der blev observeret efter 48 uger hos forsøgspersoner, som fik tenofovir, lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo. Hos børn var BMD Z-scores, der blev observeret efter 48 uger hos forsøgspersoner, der skiftede til tenofovir, lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som bibeholdt deres stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger.

Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovir på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes, skal der foretages konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog.

Anbefalet dosis tenofovir til unge

Tenofovirdisoproxil er godkendt, i kombination med andre antiretrovirale lægemidler, til behandling af hiv 1-inficerede unge i alderen 12 til < 18 år med NRTI-resistens eller toksiciteter, der udelukker brugen af førstevalgsbehandling. Der er ingen tilgængelige data for hiv 1-inficerede børn under 2 år.

Følgende tenofovir-formulering er tilgængelig til brug hos unge afhængig af alder og vægt: ¹

| Alder (år) | Kropsvægt (kg) | Tenofovirformulering (en gang daglig) |
|-------------------|-----------------------|--|
| 12 til <18 | ≥35 | 245 mg tabletter |

Kildeangivelser:

1. Produktresumé for Tenofovir disoproxil Accordpharma 245 mg filmovertrukne tabletter