

**BELANGRIJKE INFORMATIE BETREFFENDE DE VEILIGHEID VOOR DE  
NIEREN MET BETREKKING TOT HET GEBRUIK VAN VIREAD**

10 maart 2006

**Betreft: Viread<sup>®</sup> (tenofoviridisoproxilfumaraat, tenofovir DF)**

Geachte heer, mevrouw,

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*) van het Europese Bureau voor Geneesmiddelen (EMA), wil Gilead Sciences International Limited (Gilead) hiermee uw aandacht vestigen op belangrijke informatie en aanbevelingen betreffende de veiligheid voor de nieren in de actuele Europese Samenvatting van de Productkenmerken (*Summary of Product Characteristics, SPC*) voor Viread.

De voor Viread geldende aanbevelingen betreffende het doseringsinterval van tenofovir DF waren het onderwerp van een vorige brief, in juli 2003 verstuurd aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Gilead blijft echter meldingen ontvangen van renale bijwerkingen (bijv. nierfalen inclusief acute gevallen, tubulopathieën waaronder syndroom van Fanconi, nefrogene diabetes insipidus) bij patiënten bij wie geen uitgangswaarde van de creatinineklaring werd vastgesteld en bij patiënten met nierfunctiestoornis bij wie geen aanpassing van het doseringsinterval heeft plaatsgevonden in overeenstemming met de richtlijnen in de SPC.

Het werd daarom belangrijk geacht u te wijzen op de volgende rubrieken in de SPC die betrekking hebben op controle van de nierfunctie en dosisaanpassingen bij nierfunctiestoornis:

- Voor alle patiënten wordt aanbevolen de nierfunctie (door meting van creatinineklaring en serumfosfaat) te controleren vóór het begin van de behandeling met tenofovir DF, gedurende het eerste jaar elke vier weken en daarna elke drie maanden. Bij patiënten met het risico of met een geschiedenis van renale dysfunctie en patiënten met nierinsufficiëntie dient vaker controleren van de nierfunctie overwogen te worden (zie rubriek 4.4 van de SPC van Viread).
- Indien het serumfosfaatgehalte  $< 1,5$  mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring tot  $< 50$  ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie rubriek 4.8, proximale tubulopathie), en moet het doseringsinterval worden aangepast (zie rubriek 4.2). Bij patiënten met een afname van de creatinineklaring naar  $< 50$  ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte naar  $< 1,0$  mg/dl (0,32 mmol/l) dient tevens het onderbreken van de

behandeling met tenofoviridisoproxilfumaraat overwogen te worden (zie rubriek 4.4 van de SPC van Viread).

De creatinineklaring dient voor afzonderlijke patiënten te worden berekend volgens de Cockcroft-Gault-formule:

$$\text{Vrouwen: klaring: (ml/min)} = \frac{1,04 \times (140\text{-leeftijd}) \times \text{gewicht (kg)}}{\text{creatinine } (\mu\text{mol/l})}$$

$$\text{Mannen: klaring: (ml/min)} = \frac{1,23 \times (140\text{-leeftijd}) \times \text{gewicht (kg)}}{\text{creatinine } (\mu\text{mol/l})}$$

- Bij patiënten met reeds aanwezige nierfunctiestoornis die tenofovir DF krijgen, of bij patiënten die om enige reden nierinsufficiëntie krijgen tijdens de behandeling, is aanpassing van het doseringsinterval als volgt nodig.

VIREAD (zie Viread SPC rubriek 4.2):

	Creatinineklaring (ml/min)		Hemodialyse-patiënten
	30-49	10-29	
Aanbevolen doseringsinterval voor 245 mg	Om de 48 uur	Om de 72 tot 96 uur	Om de 7 dagen na voltooiing van een hemodialyse-sessie

De veiligheid en werkzaamheid van de richtlijnen voor het aanpassen van het doseringsinterval voor Viread zijn niet klinisch geëvalueerd. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij deze patiënten.

Gebruik van tenofoviridisoproxilfumaraat moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Indien gelijktijdig gebruik van tenofoviridisoproxilfumaraat en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd (zie Viread SPC rubriek 4.4).

Voor het gemak, hebben wij de relevante rubrieken van de actueel goedgekeurde SPC van Viread bij deze brief gevoegd (rubrieken 4.2 Dosering en wijze van toediening, 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie en 4.8 Bijwerkingen).

Alle vermoede bijwerkingen dienen op de gebruikelijke wijze te worden gemeld aan UCB Pharma B.V., t.a.v. Business Unit Gilead, Lage Mosten 33, 4822 NK Breda of aan het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) of via de bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas).



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

Voor meer informatie of een volledig exemplaar van de actuele Samenvatting van Productkenmerken van Viread kunt u contact opnemen met UCB Pharma B.V.

Hoogachtend,

Bruce Olmscheid, MD  
Medical Director HIV, European Medical Affairs  
Gilead Sciences International Limited

## Bijlage

### Viread® SPC – veiligheidsinformatie met betrekking tot de nieren en aanbeveling

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

...

*Nierinsufficiëntie:* Tenofovir wordt via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan tenofovir neemt toe bij patiënten met renale dysfunctie (zie 5.2). Aanpassing van het doseringsinterval is nodig bij alle patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, zoals hieronder beschreven.

De voorgestelde aanpassingen van het doseringsinterval zijn gebaseerd op beperkte gegevens en zijn mogelijk niet optimaal. De veiligheid en werkzaamheid van deze richtlijnen voor het aanpassen van het doseringsinterval zijn niet klinisch geëvalueerd. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij deze patiënten (zie 4.4).

	Creatinineklaring (ml/min)*		Hemodialyse- patiënten
	30-49	10-29	
Aanbevolen doseringinter- val voor 245 mg	Om de 48 uur	Om de 72 tot 96 uur	Om de 7 dagen na voltooiing van een hemodialyse- sessie**

\* Berekend met behulp van ideaal (mager) lichaamsgewicht

\*\* Over het algemeen éénwelijkse dosis, waarbij uitgegaan wordt van drie hemodialysesessies per week, elk met een duur van ca. 4 uur, of na 12 uur cumulatieve hemodialyse.

Er konden geen dosisaanbevelingen geformuleerd worden voor non-hemodialysepatiënten met een creatinineklaring < 10 ml/min.

...

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

...

Tenofovir wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Tenofovir-blootstelling kan aanzienlijk toegenomen zijn bij patiënten met matige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) die een dagelijkse dosis van 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumarate) krijgen. Dientengevolge is een aanpassing van het doseringsinterval nodig bij alle patiënten met een creatinineklaring



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

< 50 ml/min. Zorgvuldig controleren op tekenen van toxiciteit zoals verslechtering van de nierfunctie, maar ook op veranderingen in virusbelasting is nodig bij patiënten met reeds aanwezige nierfunctiestoornis, zodra begonnen is met Viread met verlengde doseringsintervallen. De veiligheid en werkzaamheid van Viread bij patiënten met nierfunctiestoornis zijn niet vastgesteld (zie 4.2 en 5.2).

Nierfunctiestoornis, die ook hypofosfatemie kan omvatten, is gemeld bij het gebruik van tenofoviridisoproxilfumaraat (zie 4.8).

Het wordt aanbevolen de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) te controleren vóór het begin van de behandeling met tenofoviridisoproxilfumaraat, gedurende het eerste jaar elke vier weken en daarna elke drie maanden. Bij patiënten met het risico van, of met een geschiedenis van, renale disfunctie en patiënten met nierinsufficiëntie dient vaker controleren van de nierfunctie overwogen te worden.

Indien het serumfosfaatgehalte < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is of de creatinineklaring naar < 50 ml/min afgenomen is, moet de nierfunctie binnen één week opnieuw beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine (zie 4.8, proximale tubulopathie), en het doseringsinterval van Viread aangepast worden (zie 4.2). Bij patiënten met een afname van de creatinineklaring naar < 50 ml/min of een afname van het serumfosfaatgehalte tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient tevens het onderbreken van de behandeling met tenofoviridisoproxilfumaraat overwogen te worden.

Tenofoviridisoproxilfumaraat is niet onderzocht bij patiënten die worden behandeld met nefrotoxische geneesmiddelen (b.v. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2). Gebruik van tenofoviridisoproxilfumaraat moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Indien gelijktijdig gebruik van tenofoviridisoproxilfumaraat en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

Tenofoviridisoproxilfumaraat is niet klinisch onderzocht bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden uitgescheiden via hetzelfde renale transportsysteem, *human organic anion transporter 1* (hOAT1) (b.v. adefovirdipivoxil; cidofovir, een bekend nefrotoxisch geneesmiddel). Dit renale transportsysteem (hOAT1) kan voor de tubulaire secretie en ten dele voor de renale eliminatie van tenofovir, adefovir en cidofovir verantwoordelijk zijn. Dientengevolge zou de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen veranderd kunnen zijn, als ze gelijktijdig toegediend worden. Bij gezonde vrijwilligers resulteerde één enkele dosis adefovirdipivoxil die samen met tenofoviridisoproxilfumaraat werd toegediend niet in een relevante interactie tussen geneesmiddelen met betrekking tot de farmacokinetiek. Over de klinische veiligheid van gelijktijdige toediening van adefovirdipivoxil en tenofoviridisoproxilfumaraat, inclusief mogelijke renale effecten, is echter niets bekend. Tenzij hiervoor een duidelijke noodzaak bestaat, wordt gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen niet aanbevolen, indien dit echter onvermijdbaar is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden (zie 4.5).



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

...

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

...

Tenofovir wordt renaal uitgescheiden, zowel door filtratie als door actieve secretie via het anionische transportsysteem (hOAT1). Gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat met andere geneesmiddelen die ook actief uitgescheiden worden via het anionische transportsysteem (b.v. cidofovir), kan leiden tot verhoogde concentraties van tenofovir of van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel (zie 4.4).

...

## 4.8 Bijwerkingen

...

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

Zelden: nierfalen, acuut nierfalen, proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi), verhoogde creatinine

Zeer zelden: acute tubulaire necrose

Bovendien is er tijdens post-marketing gebruik melding gemaakt van nefritis en nefrogene diabetes insipidus.

...