

**BELANGRIJKE INFORMATIE BETREFFENDE DE VEILIGHEID VAN HET  
GEBRUIK VAN VIREAD BIJ NIERPROBLEMEN**

30 april 2008

Geachte dames en heren,

**Betreft: Viread® (tenofoviridisoproxilfumaraat, tenofovir DF)**

Gilead verzendt dit schrijven in overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) aan alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die zijn betrokken bij de behandeling van chronische hepatitis B om de aandacht te vestigen op belangrijke informatie en aanbevelingen betreffende de veiligheid bij nierproblemen die beschreven zijn in de huidige Europese Samenvatting van de Productkenmerken (SPC) voor Viread. Deze brief volgt op de recente goedkeuring van Viread voor de behandeling van chronische hepatitis B, naast de behandeling van HIV.

**Belangrijkste informatie betreffende de veiligheid bij nierproblemen**

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van Viread bij patiënten met nierfunctiestoornissen. **Viread mag alleen bij patiënten met een verminderde nierfunctie worden gebruikt indien de mogelijke voordelen van behandeling op lijken te wegen tegen de mogelijke risico's.**

Bij patiënten met een creatinineklaring van < 50 ml/min dient het volgende voorbehoud en aanpassing van het doseringsinterval in acht te worden genomen:

- Matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-49 ml/min): Eén tablet om de 48 uur
- Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min): **Gebruik van Viread wordt afgeraden.** Als er echter geen alternatieve behandeling beschikbaar is en de mogelijke voordelen opwegen tegen de risico's, kan Viread om de 72-96 uur worden toegediend (dosering tweemaal per week). Voor hemodialysepatiënten kan Viread om de 7 dagen na voltooiing van een hemodialysesessie worden toegediend.

**Overige aanbevelingen en informatie met betrekking tot de veiligheidsaspecten**

- Viread wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van Viread in de klinische praktijk (Viread SPC, rubriek 4.8).
- De creatinineklaring dient bij alle patiënten te worden berekend voordat wordt begonnen met de behandeling met Viread.
- De nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) dient gedurende het eerste jaar elke vier weken te worden gecontroleerd en daarna met intervallen van

drie maanden. Bij patiënten met het risico op nierfunctiestoornis, met inbegrip van de patiënten die reeds tijdens de behandeling met adefovirdipivoxil nierproblemen hebben gehad, dient overwogen te worden om de nierfunctie vaker te controleren.

- Indien bij patiënten die Viread krijgen 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 worden beoordeeld, inclusief metingen van glucose- en kaliumgehalte in het bloed en van het glucosegehalte in de urine. 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 Viread overwogen te worden.
- Viread *dient niet* gelijktijdig met Hepsera<sup>®</sup> (adefovirdipivoxil) te worden toegediend vanwege het verhoogde risico op nefrotoxiciteit.
- Gebruik van Viread *moet vermeden worden* bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Indien gelijktijdig gebruik van Viread en nefrotoxische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

De relevante informatie uit de SPC (in 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) van de huidige goedgekeurde SPC van Viread zijn in Bijlage I van deze brief toegevoegd.

### **Oproep voor meldingen**

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruikmaken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van een handelsvergunning van het product.

Meldingen kunnen ook direct aan Gilead worden verzonden per email: [csafety@gilead.com](mailto:csafety@gilead.com) of telefonisch worden doorgegeven: +44 1223 897500.

Voor meer informatie of een volledig exemplaar van de actuele Samenvatting van de Productkenmerken van Viread kunt u contact opnemen met UCB Pharma B.V., t.a.v. Business Unit Gilead, Lage Mosten 33, 4822 NK Breda.

Hoogachtend,



**Mark Sampson, MB ChB**  
**Senior Director, Medical Affairs - International**  
**Gilead Sciences Europe Ltd**

## BIJLAGE I

### Viread® SPC – informatie en aanbevelingen betreffende de veiligheid bij nierproblemen

#### **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 disfunctie. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofovirdisoproxilfumaraat bij patiënten met matig-ernstige en ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min) en de veiligheidsgegevens op lange termijn zijn niet onderzocht bij lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min). Daarom dient tenofovirdisoproxilfumaraat alleen bij patiënten met nierfunctiestoornis te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's. Aanbevolen wordt om bij patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min het doseringsinterval aan te passen.

*Lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min):* Beperkte gegevens, afkomstig van klinische onderzoeken, ondersteunen een eenmaal daagse dosering van tenofovirdisoproxilfumaraat bij patiënten met lichte nierfunctiestoornis.

*Matig-ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring 30-49 ml/min):* Toediening van 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) om de 48 uur wordt aanbevolen, gebaseerd op modellen van farmacokinetische gegevens bij toediening van een enkele dosis aan niet met HIV en niet met HBV geïnfecteerde personen met een verschillende mate van nierfunctiestoornis, waaronder terminale nieraandoening met noodzaak van hemodialyse, maar is niet bevestigd tijdens klinische onderzoeken. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden bij deze patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

*Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en hemodialysepatiënten:* Er kunnen geen adequate dosisaanpassingen worden toegepast vanwege een gebrek aan alternatieve tabletsterktes, daarom wordt gebruik bij deze groep patiënten afgeraden. Als geen alternatieve behandeling beschikbaar is, kunnen verlengde doseringsintervallen als volgt worden gebruikt:

Ernstige nierfunctiestoornis: 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) kan om de 72-96 uur worden toegediend (dosering tweemaal per week).

Hemodialysepatiënten: 245 mg tenofovirdisoproxil (als fumaraat) kan na voltooiing van een hemodialysesessie om de 7 dagen worden toegediend\*.

Deze dosisaanpassingen zijn niet bevestigd tijdens klinische onderzoeken. Simulaties wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en kan leiden tot verhoogde toxiciteit en mogelijk tot een inadequate respons. De klinische respons op de behandeling en de nierfunctie dienen daarom nauwlettend geobserveerd te worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

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

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



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

*Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen:*

- Viread dient niet te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofoviridisoproxilfumaraat bevatten (Truvada of Atripla).
- Viread dient ook niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.

*Nierfunctie:* Tenofovir wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Nierfalen, nierfunctiestoornis, verhoogd creatinine, hypofosfatemie en proximale tubulopathie (waaronder syndroom van Fanconi) zijn gemeld bij gebruik van tenofoviridisoproxilfumaraat in de klinische praktijk (zie rubriek 4.8).

De veiligheid voor de nieren is met tenofovir alleen in zeer beperkte mate onderzocht bij patiënten met nierfunctiestoornis ( $\text{CrCl} < 80 \text{ ml/min}$ ).

Het wordt aangeraden om bij alle patiënten de creatinineklaring te berekenen voordat wordt begonnen met de behandeling met tenofoviridisoproxilfumaraat. De nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) wordt gedurende het eerste jaar ook elke vier weken gecontroleerd en daarna elke drie maanden. Bij patiënten met het risico op nierfunctiestoornis, met inbegrip van de patiënten die reeds tijdens de behandeling met adefovirdipivoxil nierproblemen hebben gehad, dient overwogen te worden om de nierfunctie vaker te controleren.

*Patiënten met een creatinineklaring  $< 50 \text{ ml/min}$ , waaronder hemodialysepatiënten:* Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van tenofoviridisoproxilfumaraat bij patiënten met nierfunctiestoornis. Daarom dient tenofoviridisoproxilfumaraat alleen te worden gebruikt als wordt geoordeeld dat de mogelijke voordelen van behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's. Bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring  $< 30 \text{ ml/min}$ ) wordt gebruik van tenofovir afgeraden. Als er geen alternatieve behandeling beschikbaar is, moet het doseringsinterval worden aangepast en dient de nierfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Indien bij patiënten die tenofoviridisoproxilfumaraat krijgen het serumfosfaatgehalte  $< 1,5 \text{ mg/dl}$  ( $0,48 \text{ mmol/l}$ ) is of de creatinineklaring naar  $< 50 \text{ ml/min}$  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). Bij patiënten met een afname van de creatinineklaring naar  $< 50 \text{ ml/min}$  of een afname van het serumfosfaatgehalte naar  $< 1,0 \text{ mg/dl}$  ( $0,32 \text{ mmol/l}$ ) dient tevens het onderbreken van de behandeling met tenofoviridisoproxilfumaraat overwogen te worden.

Gebruik van tenofoviridisoproxilfumaraat moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotisch geneesmiddel (bijv. aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2). Indien gelijktijdig gebruik van tenofoviridisoproxilfumaraat en nefrotische middelen onvermijdelijk is, dient de nierfunctie wekelijks te worden gecontroleerd.

Tenofoviridisoproxilfumaraat is niet klinisch onderzocht bij patiënten die geneesmiddelen krijgen die worden uitgescheiden via dezelfde renale route, waaronder de transporteiwitten *human organic anion transporter* (hOAT) 1 en 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir, een bekend nefrotisch geneesmiddel). Deze renale transporteiwitten kunnen voor de tubulaire secretie en ten dele voor de renale eliminatie van tenofovir en cidofovir verantwoordelijk zijn. Dientengevolge zou de farmacokinetiek van deze geneesmiddelen die via dezelfde renale route worden uitgescheiden, waaronder de transporteiwitten hOAT 1 en 3 of MRP 4, veranderd kunnen zijn, als ze gelijktijdig toegediend worden. Tenzij hiervoor een duidelijke



# GILEAD

Advancing Therapeutics.  
Improving Lives.

noodzaak bestaat, wordt gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen die via dezelfde renale route worden uitgescheiden afgeraden, indien dit echter onvermijdbaar is, dient de renale functie wekelijks gecontroleerd te worden (zie rubriek 4.5).

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

*Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden:*

Viread dient niet te worden toegediend met andere geneesmiddelen die tenofovirdisoproxilfumaraat bevatten (Truvada of Atripla).

Viread dient ook niet gelijktijdig met adefovirdipivoxil te worden toegediend.

*Via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen:* Aangezien tenofovir voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, kan gelijktijdige toediening van tenofovirdisoproxilfumaraat met geneesmiddelen die de nierfunctie verminderen of concurreren voor actieve tubulaire secretie via transporteiwitten hOAT 1, hOAT 3 of MRP 4 (bijv. cidofovir) leiden tot een verhoging van de tenofovirconcentraties in serum en/of van de gelijktijdig toegediende geneesmiddelen.

Gebruik van tenofovirdisoproxilfumaraat moet vermeden worden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel. Enkele voorbeelden zijn aminoglycosiden, amfotericine B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycine, cidofovir of interleukine-2, maar dit is geen volledige opsomming (zie rubriek 4.4).

Aangezien tacrolimus de nierfunctie kan aantasten, wordt nauwlettende observatie aanbevolen wanneer dit middel gelijktijdig met tenofovirdisoproxilfumaraat wordt toegediend.

## 4.8 Bijwerkingen

De frequentie wordt gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), met inbegrip van meldingen van geïsoleerde gevallen, of als onbekend (vastgesteld door post-marketing bewaking van de veiligheid en frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens).

*Nier- en urinewegaandoeningen:*

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

Zeer zelden: acute tubulaire necrose

Niet bekend: nefritis (waaronder acute interstitiële nefritis), nefrogene diabetes insipidus