

Dialyse hemodialyse: emtricitabine + tenofovirdisoproxil + efavirenz

6651a

HD = hemodialyse, TDF = tenofovirdisoproxilfumaraat

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Izzedine H ea. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1931-3.	1	$T_{1/2}$ 1,9 uur tijdens HD, $t_{1/2}$ tussen dialyses 27,9 uur (tov literatuur: $t_{1/2}$ 14,4 uur bij normale nierfunctie), AUC0-12 uur 26324 ng/h/ml op niet-dialysedag, AUC0-12 uur 16164 ng/h/ml (tov 3020 ng/h/ml bij normale nierfunctie) bij 46-jarige patiënt die aanvankelijk 300 mg tenofovir per dag kreeg, maar dosering bijgesteld naar 300 mg 2 x per week. Na 2 weken trad accumulatie op. Na HD-sessie trad grote en langdurige rebound op. Lengte hiervan kon niet worden bepaald, want door technisch probleem was plasmapijgel op $t = 24$ uur niet vast te stellen.	Auteurs: tenofovir 300 mg 2 maal per week lijkt te hoge dosering bij ESRD, na 2 weken trad accumulatie op. Suggestie: bij ESRD tenofovir 1x per week toedienen. Tenofovir moet na dialyse worden toegediend.
Kearney BP ea. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. Clin Pharmacokinet 2006;45:1115-24.	2	Hoeveelheid tenofovir teruggevonden in dialysaat tijdens HD was 10% van toegediende hoeveelheid tenofovir (136 mg) en $\pm 50\%$ van de oraal biobeschikbare dosis tenofovir bij 9 patiënten die 1-malig 300 mg tenofovirdisoproxil kregen en 4 uur HD ondergingen (geen $t_{1/2}$ voor 'tussen' en 'tijdens' dialyse gegeven).	Auteurs: data wijzen erop dat elke 12 uur dialyse (cumulatief) het merendeel van de tenofovir- dosering verwijdert, en zo buitensporige accumulatie van dit middel voorkomt.
SPC Emtriva, 22 september 2008.	0	Bij patiënten met ESRD werd ca. 30% van de dosis emtricitabine teruggevonden in het dialysaat tijdens een 3 uur durende dialyseperiode die binnen 1,5 uur na toediening van de dosis emtricitabine was gestart (bloedstroomsnelheid 400 ml/min en dialysaatstroomsnelheid van ca. 600 ml/min).	Clcr < 15 ml/min (functioneel nierloos met noodzaak van periodieke hemodialyse): één harde capsule (200 mg) om de 96 uur (hierbij is uitgegaan van 3 HD-sessies per week, elk met een duur van 3 uur en beginnend tenminste 12 uur na toediening van de laatste dosis emtricitabine. Volgens fabrikant is de studie nooit gepubliceerd.

Overig	Opmerkingen
SPC Atripla 17-05-2017.	Het gebruik van Atripla wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min). Bij patiënten met een matig-ernstige of ernstige nierfunctiestoornis is een aanpassing van het doseringsinterval van emtricitabine en tenofovirdisoproxilfumaraat noodzakelijk die niet met de combinatietablet kan worden bereikt Max. 30% van de dosis emtricitabine en ca. 10% van de dosis tenofovir kan verwijderd worden door middel van hemodialyse. Aangezien efavirenz zich sterk aan eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat er met dialyse significante hoeveelheden geneesmiddel uit het bloed worden verwijderd.

Opmerkingen:

	Wijziging kinetiek	Effect dialyse	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	Ja	24 oktober 2017

Dialyse hemodialyse: emtricitabine + tenofovir disoproxil + elvitegravir + cobicistat

6651b

HD = hemodialyse

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Izzedine H ea. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1931-3.	1	$T_{1/2}$ 1,9 uur tijdens HD, $t_{1/2}$ tussen dialyses 27,9 uur (tov literatuur: $t_{1/2}$ 14,4 uur bij normale nierfunctie), AUC0-12 uur 26324 ng/h/ml op niet-dialysedag, AUC0-12 uur 16164 ng/h/ml (tov 3020 ng/h/ml bij normale nierfunctie) bij 46-jarige patiënt die aanvankelijk 300 mg tenofovir per dag kreeg, maar dosering bijgesteld naar 300 mg 2 maal per week (na washoutperiode van $5 \times t_{1/2}$). Na HD-sessie trad grote en langdurige rebound op. Lengte hiervan kon niet worden bepaald, want door technisch probleem was plasmaspiegel op $t = 24$ uur niet vast te stellen.	Auteurs: tenofovir 300 mg 2 maal per week lijkt te hoge dosering bij ESRD, na 2 weken trad accumulatie op. Suggestie: bij ESRD tenofovir 1x per week toedienen. Tenofovir moet na dialyse worden toegediend.
Kearney BP ea. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. Clin Pharmacokinet 2006;45:1115-24.	2	Hoeveelheid tenofovir teruggevonden in dialysaat tijdens HD was 10% van toegediende hoeveelheid tenofovir (136 mg) en $\pm 50\%$ van de oraal biobeschikbare dosis tenofovir bij 9 patiënten die 1-malig 300 mg TDF kregen en 4 uur HD ondergingen (geen $t_{1/2}$ voor 'tussen' en 'tijdens' dialyse gegeven).	Auteurs: data wijzen erop dat elke 12 uur dialyse (cumulatief) het merendeel van de TDF- dosering verwijdert, en zo buitensporige accumulatie van dit middel voorkomt.
SPC Emtriva, 22 september 2008.	0	Bij patiënten met ESRD werd ca. 30% van de dosis emtricitabine teruggevonden in het dialysaat tijdens een 3 uur durende dialyseperiode die binnen 1,5 uur na toediening van de dosis emtricitabine was gestart (bloedstroomsnelheid 400 ml/min en dialysaatstroomsnelheid van ca. 600 ml/min).	Clcr < 15 ml/min (functioneel nierloos met noodzaak van periodieke hemodialyse): één harde capsule (200 mg) om de 96 uur (hierbij is uitgegaan van 3 HD-sessies per week, elk met een duur van 3 uur en beginnend tenminste 12 uur na toediening van de laatste dosis emtricitabine. Volgens fabrikant is de studie nooit gepubliceerd.

Overig	Opmerkingen
SPC Genvoya 19 november 2015	Omdat elvitegravir en cobicistat in hoge mate gebonden zijn aan plasmaproteïnen, is het onwaarschijnlijk dat deze significant verwijderd worden door middel van hemodialyse of peritoneale dialyse. Emtricitabine kan worden verwijderd door middel van hemodialyse, waarbij ongeveer 30% van de dosis emtricitabine verwijderd wordt gedurende een dialyse van 3 uur, wanneer deze binnen 1,5 uur na toediening van emtricitabine start. Tenofovir wordt efficiënt verwijderd door middel van hemodialyse met een extractiecoëfficiënt van ongeveer 54%.

Opmerkingen:

	Wijziging kinetiek	Effect dialyse	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	Ja	24 oktober 2017

Dialyse hemodialyse: emtricitabine + tenofovirdisoproxil + rilpivirine

6651c

HD = hemodialyse

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Izzedine H ea. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1931-3.	1	T _{1/2} 1,9 uur tijdens HD, t _{1/2} tussen dialyses 27,9 uur (tov literatuur: t _{1/2} 14,4 uur bij normale nierfunctie), AUC ₀₋₁₂ uur 26324 ng/h/ml op niet-dialysedag, AUC ₀₋₁₂ uur 16164 ng/h/ml (tov 3020 ng/h/ml bij normale nierfunctie) bij 46-jarige patiënt die aanvankelijk 300 mg tenofovir per dag kreeg, maar dosering bijgesteld naar 300 mg 2 maal per week (na washoutperiode van 5 x t _{1/2}). Na HD-sessie trad grote en langdurige rebound op. Lengte hiervan kon niet worden bepaald, want door technisch probleem was plasmaspiegel op t = 24 uur niet vast te stellen.	Auteurs: tenofovir 300 mg 2 maal per week lijkt te hoge dosering bij ESRD, na 2 weken trad accumulatie op. Suggestie: bij ESRD tenofovir 1x per week toedienen. Tenofovir moet na dialyse worden toegediend.
Kearney BP ea. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. Clin Pharmacokinet 2006;45:1115-24.	2	Hoeveelheid tenofovir teruggevonden in dialysaat tijdens HD was 10% van toegediende hoeveelheid tenofovir (136 mg) en ± 50% van de oraal biobeschikbare dosis tenofovir bij 9 patiënten die 1-malig 300 mg tenofovir disoproxil fumarate kregen en 4 uur HD ondergingen (geen t _{1/2} voor 'tussen' en 'tijdens' dialyse gegeven).	Auteurs: data wijzen erop dat elke 12 uur dialyse (cumulatief) het merendeel van de tenofovir disoproxil dosering verwijdert, en zo buitensporige accumulatie van dit middel voorkomt.
SPC Emtriva, 22 september 2008.	0	Bij patiënten met ESRD werd ca. 30% van de dosis emtricitabine teruggevonden in het dialysaat tijdens een 3 uur durende dialyseperiode die binnen 1,5 uur na toediening van de dosis emtricitabine was gestart (bloedstroomsnelheid 400 ml/min en dialysaatstroomsnelheid van ca. 600 ml/min).	Clcr < 15 ml/min (functioneel nierloos met noodzaak van periodieke hemodialyse): één harde capsule (200 mg) om de 96 uur (hierbij is uitgegaan van 3 HD-sessies per week, elk met een duur van 3 uur en beginnend tenminste 12 uur na toediening van de laatste dosis emtricitabine). Volgens fabrikant is de studie nooit gepubliceerd.

Overig	Opmerkingen
SPC Eviplera 28 november 2011	Max. 30% van de dosis emtricitabine en ca. 10% van de dosis tenofovir kan verwijderd worden door middel van hemodialyse. Het is niet bekend of emtricitabine of tenofovir verwijderd kan worden door middel van peritoneale dialyse. Aangezien rilpivirine zich sterk aan eiwitten bindt, is het onwaarschijnlijk dat dialyse tot een significante verwijdering van de werkzame stof leidt.

Opmerkingen:

	Wijziging kinetiek	Effect dialyse	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	Ja	24 oktober 2017
Afhandelingstekst	Bij verminderde nierfunctie neemt de AUC van zowel tenofovirdisoproxil als emtricitabine toe. Hierdoor is het risico op bijwerkingen verhoogd. Hemodialyse vergroot de klaring van emtricitabine en tenofovir. Het effect van hemodialyse op de klaring van rilpivirine is onbekend.			

	intermitterende hemodialyse / continue venoveneuze hemodialyse/hemo(dia)filtratie vermijd gebruik van de vaste combinatie het doseringsinterval van emtricitabine en TDF moet worden aangepast De vaste combinaties van emtricitabine met TDF en cobicistat, elvitegravir, efavirenz of rilpivirine zijn hiervoor niet geschikt. Klinische gevolgen: Risico op toxiciteit neemt toe. Literatuur: SPC Eviplera. Izzedine H ea. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1931-3. Kearney BP ea. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. Clin Pharmacokinet 2006;45:1115-24.
--	--

Aanvullende informatie voor vergadering:

Kinetiek:

Rilpivirine

De plasma-eiwitbinding is ong. 99.7%.

Wordt hoofdzakelijk door CYP3A gemetaboliseerd. Wordt voor ong. 85% uitgescheiden met de feces en voor ong. 6% met de urine. In de feces is ong. 25% van de toegediende dosis in onveranderde vorm aanwezig, en vrijwel niets onveranderd in de urine. De eliminatiehalfwaardetijd is ong. 45 uur.

Gezien de verwaarloosbare renale eliminatie is het onwaarschijnlijk dat rilpivirine wordt verwijderd door dialyse.

G-Standaard:

Bij verminderde nierfunctie neemt de AUC van zowel tenofovir disoproxil (TDF) als emtricitabine toe. Hierdoor is het risico op bijwerkingen verhoogd.

bij creatinineklaring 10-50 ml/min

vermijd gebruik van de vaste combinatie

Het doseringsinterval van emtricitabine en TDF moet worden aangepast. De vaste combinaties van emtricitabine met TDF en cobicistat, elvitegravir, efavirenz of rilpivirine zijn hiervoor niet geschikt.

Handboek 1 Drug prescribing in renal failure ed. 5 (2007)	Emtricitabine IHD: dosis na dialyse [D] CRRT: capsule: 200 mg elke 48 uur, oplossing: 120 mg elke 24 uur [D] Tenofovir IHD: vermijden CRRT: vermijden Rilpivirine -	D = recommendations derived from the authors' educated assessment based on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the drug
Handboek 2 The renal drug handbook, 4 ^e editie (2014)	Emtricitabine HD: wordt gedialyseerd. Dosis als bij GFR < 15 ml/min HDF/High flux: wordt gedialyseerd> dosis als bij GFR < 15 ml/min CAV/VVHD: wordt gedialyseerd. Dosis als bij GFR 15-30 ml/min Tot 30% van de dosering wordt verwijderd door 3 uur HD Tenofovir HD: wordt gedialyseerd. 245 mg elke 7 dagen of na een totaal van 12 uur dialyse of 16,5 mg elke dag HDF/High flux: wordt gedialyseerd. 245 mg elke 7 dagen of na een totaal van 12 uur dialyse of 16,5 mg elke dag CAV/VVHD: wordt gedialyseerd. Dosis als bij GFR 20-30 ml/min	

	Rilpivirine HD: wordt niet gedialyseerd. Normale dosis HDF/High flux: wordt niet gedialyseerd. Normale dosis CAV/VVHD: waarschijnlijk niet gedialyseerd. Normale dosis.	
--	---	--