

Nierfunctie: emtricitabine+tenofovir(TAF)+ overig

6321

Clcr = creatinineklaring. TAF = tenofoviralafenamide

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
SPC Emtriva 17-11-2016.	0	toename emtricitabine-blootstelling na 1-malig 200 mg emtricitabine van $11,8 \pm 2,9$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij normale nierfunctie naar $19,9 \pm 1,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij Clcr 50-80 ml/min, $25,0 \pm 5,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij Clcr 30-49 ml/min en $34,0 \pm 2,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ bij Clcr < 30 ml/min	Clcr 15-29 ml/min: 200 mg om de 72 uur Clcr < 15 ml/min (hemodialyse nodig): 200 mg om de 96 uur Veiligheid en werkzaamheid van deze doseringsaanpassing is niet klinisch geëvalueerd

Overig	Opmerkingen
SPC Genvoya + EPAR 1-12-2015.	Bij patiënten met Clcr ≥ 30 ml/min is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Behandeling niet starten bij patiënten met Clcr < 30 ml/min aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over het gebruik bij deze patiëntgroep. Behandeling stoppen als Clcr tijdens de behandeling afneemt tot minder dan 30 ml/min. De veiligheid van Genvoya bij 248 met HIV-1 geïnfecteerde patiënten die ofwel niet eerder behandeld waren (n = 6) ofwel virologische onderdrukking hadden (n = 242), met eGFR 30-69 ml/min (Cockcroft-Gault-methode)) werd gedurende 24 weken onderzocht in een open-label klinisch onderzoek (GS-US-292-0112). Het veiligheidsprofiel van Genvoya bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis was vergelijkbaar met dat bij patiënten met een normale nierfunctie. EPAR p. 95: There was an intensive PK/PD sub-study and sparse sampling. TAF PK parameters were consistent with data obtained from HIV-infected patients with normal renal function in other Phase 2/3 studies (mean AUClast 227.5 ng*h/mL, 229.8 ng*h/mL and 259.0 ng*h/mL) and in healthy subjects (AUClast 244.8 ng*h/mL). Exposure to TAF was numerically higher in those with baseline eGFR < 50 vs. ≥ 50 mL/min but lower than the mean AUClast of 510.6 ng*h/mL in subjects with eGFR 15 to 29 mL/min observed in GS-US-120-0108. Renale excretie van intact tenofoviralafenamide is een minder belangrijke route met < 1% van de dosis die in de urine wordt uitgescheiden. Tenofoviralafenamide wordt voornamelijk geëlimineerd na metabolisering tot tenofovir. Tenofoviralafenamide en tenofovir hebben een mediane plasmahalfwaardetijd van respectievelijk 0,51 en 32,37 uur. Tenofovir wordt uit het lichaam uitgescheiden door de nieren, zowel door glomerulaire filtratie als door actieve tubulaire secretie.
SPC Descovy 1-6-2016. SPC Odefsey 21-6-2016.	bij Clcr ≥ 30 ml/min dosisaanpassing niet nodig, bij Clcr 10-30 ml/min gebruik wordt ontraden
SPC Biktarvy 22-6-2018	Er zijn geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de farmacokinetiek van bictegravir, tenofoviralafenamide of tenofovir tussen gezonde proefpersonen en proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis (geschatte CrCl < 30 ml/min). Er zijn geen farmacokinetische gegevens over bictegravir of tenofoviralafenamide bij patiënten met een creatinineklaring minder dan 15 ml/min. Gemiddelde systemische blootstelling aan emtricitabine was hoger bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (CrCl < 30 ml/min) ($33,7$ $\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$) dan bij personen met een normale nierfunctie ($11,8$ $\mu\text{g}\cdot\text{u}/\text{ml}$).

Pozniak A ea. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected patients with renal impairment: 48-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study JAIDS 2016;71,530-7.	Tenofovir alafenamide (TAF) is a novel tenofovir prodrug with improved renal and bone safety compared with TDF-containing regimens. We report the 48 week safety and efficacy of a once-daily single tablet regimen of elvitegravir 150 mg (E), cobicistat 150 mg (C), emtricitabine 200 mg (F), and TAF 10 mg (E/C/F/TAF) in HIV-1-infected patients with mild to moderate renal impairment. Patients with significant comorbidities and mild to moderate renal impairment (eGFR = 30–69 mL/min) who switched to E/C/F/TAF had no change in estimated or actual GFR, whereas proteinuria, proximal renal tubular function, and BMD significantly improved over 48 weeks. Of particular note, patients with eGFR < 50 mL/min who currently require dose adjustment for both TDF and FTC had stable eGFR and significant improvements in tubular function through 48 weeks after switching to once-daily E/C/F/TAF without dose adjustment. In these patients with eGFR < 50 mL/min, adverse events were similar in grade and frequency to patients with eGFR ≥ 50 mL/min, indicating no untoward effects from higher FTC exposure. No cases of proximal tubulopathy occurred. E/C/F/TAF was well tolerated and discontinuations for drug-related adverse events were rare. Our data support the safe use of single tablet E/C/F/TAF in HIV-patients with mild and moderate renal impairment without dose adjustment over the first year of use. Longer duration studies are needed to confirm these initial findings.
Post FA ea. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected adults with renal impairment: 96-week results from a single-arm, multicenter, open-label phase 3 study. JAIDS Publish Ahead of Print DOI: 10.1097/QAI.0000000000001186	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) is associated with renal and bone toxicity. In a single-arm, open-label study of 242 virologically suppressed, HIV-infected participants with creatinine clearance 30-69 mL/min who switched to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (E/C/F/TAF), participants had stable creatinine clearance, significant and durable improvements in proteinuria, albuminuria, and tubular proteinuria (P < .001), and significant increases in hip and spine bone mineral density through 96 weeks (P < .001). Eighty-eight percent maintained HIV-1 RNA < 50 c/mL at week 96. These longer-term results support the use of E/C/F/TAF in HIV-infected individuals with mild-moderately impaired renal function.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- GIC jan. 2017: Clcr grens van 50 ml/min naar 30 ml/min op basis van gewijzigd advies emtricitabine.
- Werkgroep: 5-7-2016: + Descovy
- Werkgroep 16-2-2016: de vaste combinatie Genvoya® ontraden bij Clcr < 50 ml/min. Genvoya® bevat onder andere tenofoviralefenamide (TAF). TAF is een prodrug die veel lager wordt gedoseerd dan de prodrug tenofovirdisoproxilfumaraat (TDF). Door de lagere dosis is de toxiciteit op de nieren en botten kleiner omdat lagere plasmaconcentraties tenofovir worden bereikt. Genvoya® bevat echter ook emtricitabine 200 mg per tablet. Bij creatinineklaring 30-50 ml/min is de geadviseerde dosering emtricitabine 200 mg 1x per 48 uur. De vaste combinatie Genvoya® is hiervoor niet geschikt.

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	24 januari 2017