

RISICO MINIMALISATIE MATERIAAL BETREFFENDE TENOFVIRDISOPROXIL-BEVATTENDE PRODUCTEN VOOR VOORSCHRIJVERS.

Brochure controle nierfunctie bij behandeling van volwassenen met HIV

De risico minimalisatie materialen voor tenofoviridisoproxil-bevattende producten, zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Het gebruik van tenofoviridisoproxil-bevattende producten verhoogt het risico op een nierfunctiestoornis.

- *Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.*
- *Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd.*
- *Bij patiënten met een nierfunctiestoornis dient de dosering te worden aangepast.*

HIV-positieve patiënten hebben een verhoogd risico op een nierfunctiestoornis, waarvoor bepaling van de nierfunctie bij aanvang en later nodig is.¹ Voor die volwassen patiënten met op tenofoviridisoproxil-gebaseerde regimes worden hieronder specifieke aanbevelingen vermeld.

Belangrijke aandachtspunten

- ✓ Controleer de creatinineklaring van alle patiënten alvorens een behandeling met tenofoviridisoproxil te starten.
- ✓ Tijdens behandeling met tenofoviridisoproxil moet de nierfunctie (creatinineklaring en serumfosfaat) regelmatig worden geëvalueerd (na een behandeling van twee tot vier weken, na een behandeling van drie maanden en daarna om de drie tot zes maanden bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren) (zie tabel 1 hiernaast).
- ✓ Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.
- ✓ Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofoviridisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, terwijl de dagelijkse dosis van tenofoviridisoproxil mogelijk moet worden aangepast of het doseringsinterval van tenofoviridisoproxil mogelijk moet worden verlengd (zie tabel 2).
- ✓ Bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) dient overwogen te worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken. Bovendien moet overwogen worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.
- ✓ Het gelijktijdige of recente gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen moet worden vermeden.

Veiligheidsprofiel van tenofoviridisoproxil voor de nieren

In klinisch onderzoek met tenofoviridisoproxil en postmarketing veiligheidsbewaking zijn zeldzame gevallen van nierfalen, nierfunctiestoornis en proximale tubulopathie (inclusief fanconisyndroom) gerapporteerd. Bij sommige patiënten is proximale niertubulopathie in verband gebracht met myopathie, osteomalacie (gemanifesteerd als botpijn en infrequent bijdragend aan fracturen), rbdomyolyse, spierzwakte, hypokaliëmie en hypofosfatemie.²

Controle van de nierfunctie

De aanbevelingen voor controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren vóór en tijdens de behandeling met tenofoviridisoproxil worden in tabel 1 vermeld. Bij patiënten die het risico lopen op een nierfunctiestoornis is een frequentere controle van de nierfunctie noodzakelijk.

Tabel 1: Controle van de nierfunctie bij patiënten zonder risicofactoren voor de nieren¹

	Vóór tenofoviridisoproxil	Tijdens de eerste 3 maanden met tenofoviridisoproxil	> 3 maanden met tenofoviridisoproxil
Frequentie	Bij aanvang	Na 2 tot 4 weken en na 3 maanden	Om de 3 tot 6 maanden
Parameter	Creatinineklaring	Creatinineklaring en serumfosfaat	Creatinineklaring en serumfosfaat

Als serumfosfaat < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) is, of de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min bij een patiënt die tenofoviridisoproxil krijgt, moet de nierfunctie binnen 1 week opnieuw worden gecontroleerd, inclusief bepalingen van bloedglucose, kaliumgehalte in het bloed en glucosegehalte in de urine. Bovendien dient overwogen te worden om de behandeling met tenofoviridisoproxil te onderbreken bij patiënten bij wie de creatinineklaring is gedaald tot < 50 ml/min of serumfosfaat is gedaald tot < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) of bij progressieve afname van de nierfunctie wanneer er geen andere oorzaak is vastgesteld.²

Het gebruik van tenofoviridisoproxil moet worden vermeden bij gelijktijdig of recent gebruik van een nefrotoxisch geneesmiddel en geneesmiddelen die via dezelfde weg worden uitgescheiden; indien gelijktijdig gebruik onvermijdelijk is, moet de nierfunctie wekelijks worden gecontroleerd. Bij patiënten die tenofoviridisoproxil krijgen in combinatie met een proteaseremmer met ritonavir of cobicistat als booster is een groter risico van nierfunctiestoornis gemeld. Bij deze patiënten moet de nierfunctie nauwlettend worden opgevolgd. Bij patiënten met risicofactoren voor de nieren moet de gelijktijdige toediening van tenofoviridisoproxil met een proteaseremmer met booster zorgvuldig worden afgewogen.²

Na het instellen van een hoge dosis of meerdere niet-steroïde ontstekingsremmers (NSAID's) zijn gevallen van acuut nierfalen gemeld bij patiënten die werden behandeld met tenofoviridisoproxil en met risicofactoren voor nierdisfunctie. Als tenofoviridisoproxil tegelijkertijd met een NSAID wordt toegediend, moet de nierfunctie naar behoren worden gecontroleerd.²

Gebruik bij nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis mag tenofoviridisoproxil alleen worden gebruikt als de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's, en wordt aanbevolen om de nierfunctie nauwlettend op te volgen. Tenofoviridisoproxil wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden en de blootstelling aan tenofovir neemt toe bij patiënten met een nierfunctiestoornis. Beperkte gegevens, afkomstig van klinisch onderzoek, ondersteunen een eenmaaldaagse dosering van tenofoviridisoproxil bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring 50-80 ml/min). Een verlaagde dagelijkse dosis van tenofoviridisoproxil wordt aanbevolen bij volwassen patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min, met inbegrip van hemodialysepatiënten. Indien dosisverlaging niet mogelijk is, kunnen langere doseringsintervallen worden gebruikt. De richtlijnen voor aanpassing van het doseringsinterval voor patiënten met een creatinineklaring < 50 ml/min worden in tabel 2 gegeven.

Tabel 2: Aanpassingen van het doseringsinterval voor patiënten met een nierfunctiestoornis²

	Creatinineklaring (ml/min)			Hemodialyse patiënten
	50-80	30-49	10-29	
Vaste dosiscombinatie efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matigernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min).		
Vaste dosiscombinatie emtricitabine 200 mg/ rilpivirine 25 mg/ tenofoviridisoproxil 245 mg ▼	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een matigernstige of ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 50 ml/min).		
Vaste dosiscombinatie emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Elke 48 uur*	Niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of bij patiënten die hemodialyse nodig hebben.	
Tenofoviridisoproxil 245 mg	Elke 24 uur (geen aanpassing nodig)	Om de 48 uur**	Ernstige nierfunctiestoornis – elke 72- 96 uur (dosering tweemaal per week); hemodialysepatiënten – elke 7 dagen na voltooiing van een hemodialysesessie.***	

* Een aanpassing van het doseringsinterval van de vaste dosiscombinatie emtricitabine 200 mg en tenofoviridisoproxil 245 mg wordt aanbevolen voor patiënten met een creatinineklaring

tussen 30 en 49 ml/min. Deze aanpassing van het doseringsinterval is niet bevestigd in klinisch onderzoek; de klinische respons op de behandeling moet bij deze patiënten nauwlettend worden opgevolgd. Beperkte gegevens van klinisch onderzoek wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en dat het zou kunnen leiden tot verhoogd toxiciteit en eventueel een ontoereikende respons.

** De aanpassing van het doseringsinterval van tenofoviridisoproxil 245 mg bij patiënten met een matige (creatinineklaring van 30 tot 49 ml/min) en ernstige (minder dan 30 ml/min) nierfunctiestoornis is niet bevestigd in klinisch onderzoek en de klinische respons op de behandeling moet bij deze patiënten nauwlettend worden opgevolgd. Beperkte gegevens van klinisch onderzoek wijzen erop dat het verlengde doseringsinterval niet optimaal is en dat het zou kunnen leiden tot verhoogde toxiciteit en eventueel een ontoereikende respons.

*** In de veronderstelling van 3 hemodialysesessies per week van elk ongeveer 4 uur of na 12 uur cumulatieve hemodialyse. Voor patiënten die geen hemodialyse nodig hebben, die tenofoviridisoproxil 245 mg krijgen en die een creatinineklaring hebben van < 10 ml/min kunnen geen aanbevelingen voor de dosering worden gegeven.²

Aanvullende informatie betreffende tenofoviridisoproxil-bevattende producten is beschikbaar in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl). Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product. De naam en contactgegevens van de vergunninghouder staan vermeld op de verpakking en in de bijsluiter.

Referenties

1. Gupta S.K. et al. Clin Infect Dis 2005;40:1559-1585
2. Samenvatting van de productkenmerken