

Nierfunctie: aceclofenac

25a

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig	Opmerkingen
SPC Biofenac 17-10-2003	er zijn onvoldoende gegevens over veiligheid bij verminderde nierfunctie. Gebruik bij ernstige nierfunctiestoornis is gecontraïndiceerd. Bij lichte of matige nierfunctiestoornis is de aanbevolen dosering 100 mg per dag. Tel. med. fabrikant: er zijn geen farmacokinetische studies bij verminderde nierfunctie; de vermelde verlaging van de dosering heeft betrekking op de prostaglandinesynthetaseremming.

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese..

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: celecoxib

25b

Clcr = creatinineklaring GFR = glomerulaire filtratiesnelheid

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig	Opmerkingen
SPC Celebrex 27-7-2004	Ervaring bij patiënten met licht of matig gestoorde nierfunctie is beperkt. Farmacokinetiek bij nierinsufficiëntie niet bestudeerd, maar waarschijnlijk niet aanzienlijk gewijzigd. Contra-indicatie: Clcr < 30 ml/min. Voorzichtigheid geboden bij licht of matig gestoorde nierfunctie.

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: diclofenac

25c

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratiesnelheid

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig	Opmerkingen
SPC Voltaren 14-10-2002	Bij patiënten met nierfunctiestoornissen na enkelvoudige dosis geen aanwijzingen voor cumulatie van diclofenac. Bij Clcr < 10 ml/min zijn berekende steady-state plasmaspiegels van hydroxy-metabolieten ong. 4x hoger dan bij normale patiënten. Contra-indicatie: ernstige nierfunctiestoornissen. Controleer nierfunctie zorgvuldig bij patiënten met verminderde nierfunctie i.v.m. mogelijk afnemen daarvan. Dialyse of hemoperfusie waarschijnlijk van geen nut voor eliminatie van prostaglandinesynthetase-remmers door hoge eiwitbinding en intensieve stofwisseling.
Stierlin H ea. Scan J Rheumatology 1978;Suppl.22:30-5.	Bij 5 patiënten met nierfunctiestoornissen (GFR 3-42 ml/min) na enkelvoudige dosis 50 mg i.v. diclofenac natrium geen verandering AUC ₀₋₂₄ van actieve stof. Plasmaconcentratie totaal diclofenac metabolieten neigt naar verhoging, maar snelheid van uitscheiding 24 uur na toediening bij alle personen gelijk. Conclusie auteurs: De metabolieten waarvan bij verminderde nierfunctie de plasmaspiegel is toegenomen, zijn vooral conjugaten, dus waarschijnlijk inactief. Een andere dosering bij verminderde nierfunctie lijkt daarom niet nodig.
Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: diflunisal

25d

Clcr = creatinineklaring, Vd = verdelingsvolume

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Eriksson L-O ea. Influence of renal failure, rheumatoid arthritis and old age on the pharmacokinetics of diflunisal. Eur J Clin Pharmacol 1989;36:165-74	3	toename AUC van 4.5 naar 7.5 mmol/uur en t _{1/2} van 11.5 naar 62.3 uur bij 10 patiënten met Clcr 2-47 ml/min na gebruik van 1-malig 500 mg. 24 uur na inname verschild gemiddelde plasmaconcentratie niet vergeleken met controlegroep. Na 96 uur wel significant verschil: 24.4 µmol/l (nierpatiënten) versus 3.6 µmol/l. Er was sterke relatie tussen t _{1/2} en Clcr. Van de 10 patiënten hadden 9 Clcr 2-11 ml/min. 1 patiënt met chronische glomerulonefritis had Clcr 47 ml/min.	Conclusie auteurs mbt aanpassing dosering: <u>Eenmalige toediening 500 mg:</u> geen aanpassing <u>Herhaalde toediening 500 mg:</u> Clcr >50 ml/min: niet aanpassen Clcr 20-50 ml/min: 250 mg elke 8-12 uur Clcr < 20 ml/min: 250 mg elke 12-24 uur
Dickinson RG ea. Diflunisal and its conjugates in patients with renal failure. Br J Clin Pharmac 1991;31:546-50	2	Toename AUC en afname klaring (gemiddeld 22%) en verandering in t _{1/2} (klinisch niet significant) bij 6 patiënten met Clcr 7.8-33.4 ml/min na 1-malig 250 mg diflunisal. Orale klaring van ongebonden diflunisal was slechts 15-35% van gemiddelde waarde van 12.9 l/min die werd gezien in andere studie bij gezonde vrijwilligers die 1-malig 250 mg diflunisal namen.	Bij analytische bepalingen is rekening gehouden met feit dat sulfaatconjugaat in zuur milieu kan worden gehydrolyseerd naar diflunisal, waardoor waarden diflunisal te hoog zouden uitkomen. Conclusie auteurs: afname plasmaklaring diflunisal gevonden in eerdere studies (ref.1, ref. 5) niet geheel te wijten aan hydrolyse sulfaatconjugaat door verkeerde analysemethode.
Meffin PJ ea. Diflunisal disposition and hypouricemic response in osteoarthritis. Clin Pharmacol Ther 1983;33(6):815.	4	Positieve relatie gevonden tussen schijnbare orale klaring van totaal diflunisal (doses 250, 500, 750 of 1000 mg/dag, gedurende 14 dagen) en Clcr bij oudere mannen met osteoarthritis (Clcr 35-98 ml/min, n=24).	
Verbeeck R ea. Biotransformation of diflunisal and renal excretion of it's glucuronides in renal insufficiency. Br J Clin Pharmac 1979;7:273-82	3	Toename diflunisal t _{1/2} van 10,8 naar resp. 22,4 – 59,6 - 114,9 uur en toename t _{1/2} diflunisal glucuronide van 11,8 naar resp. 31,2 – 84,4 – 188,6 uur bij patiënten met Clcr 10-50 ml/min (n=9), Clcr 2-10 ml/min (n=3) en Clcr < 2 ml/min (n=5) ten opzichte van gezonde personen met Clcr > 100 ml/min. Deelnemers ontvingen 1-malig 500 mg diflunisal. Vd nam significant toe bij Clcr < 50 ml/min. Diflunisal werd in zeer beperkte mate gedialyseerd.	Conclusie auteurs: <u>Clcr < 10 ml/min:</u> diflunisal niet toepassen Clcr 15-50 ml/min: dosering of doseerinterval aanpassen overeenkomstig met 2-3x verhoogde t _{1/2} <u>Clcr tot helft normale waarde:</u> geen aanpassingen dosering nodig

Overig	Opmerkingen
SPC Dolocid 3-8-2000	gebruik dient vermeden te worden bij ernstige nierfunctiestoornissen. Prostaglandinesynthetaseremmers kunnen aanwezige nierdecompensatie versnellen. Diflunisal wordt voornamelijk door nieren uitgescheiden; bij sterk afgenomen nierfunctie patiënt nauwlettend volgen; lagere dagdosis om cumulatie te voorkomen.
Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit mede op basis farmacodynamiek: verstoring compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

Clcr < 10 ml/min:

- Verbeeck RK ea. Clin Pharmacol Ther 1980;27:628-35: In *in vitro* studie was fractie ongebonden diflunisal bij uremische patiënten die hemodialyse ondergingen (n=12) 3.7x hoger dan die bij gezonde vrijwilligers (n=4).

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	9 mei 2017

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			
Overig	Opmerkingen		
Agrawal NGB ea. J Clin Pharmacol 2004;44:48-58.	AUC gelijk tot iets verlaagd, Cmax iets verlaagd, geen verandering tmax en t½ bij patiënten met Clcr 30-50 ml/min/1.73 m² (n=12) of Clcr < 30 ml/min/1.73 m² (n=5) tov gezonde personen uit literatuur, na 1-malig 120 mg etoricoxib. Er was geen relatie tussen AUC en Clcr. In vitro was er geen klinisch significant verschil in de plasma-eiwitbinding: 86-88% bij nierinsufficiëntie versus 91.9% bij gezonde personen. Ook geen verandering farmacokinetiek na 1-malig 25 mg i.v. bij 8 patiënten met Clcr 30-50 ml/min/1.73 m² (n=3) of Clcr < 30 ml/min/1.73 m² (n=5). Bij 6 patiënten die hemodialyse ondergingen en die 2x 120 mg etoricoxib kregen (48 en 4 uur voor dialyse) was de AUC iets lager tov de andere patiënten (22.87 versus 34.71 en 31.36 µg.h/ml). Minder dan 6% van de dosis werd gevonden als etoricoxib in het dialysaat. Conclusie auteurs: aanpassen dosering is niet nodig. Echter patiënten met Clcr < 30 ml/min/1.73 m² zijn erg gevoelig voor verdere onderdrukking nierfunctie en er is geen langetermijn ervaring, daarom wordt etoricoxib niet aanbevolen. De metabolietenconcentratie werd niet gemeten. Hoewel de renale eliminatie van de metabolieten wordt beïnvloed door nierinsufficiëntie, is het niet waarschijnlijk dat deze cumuleren, omdat de eliminatie ook via gal verloopt. Er wordt aangenomen dat de metabolieten farmacologisch niet actief zijn.		
SPC Arcoxia 9-7-2002	Farmacokinetiek van éénmalige dosis 120 mg etoricoxib bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie en patiënten met nierziekte in eindstadium die hemodialyse ondergaan, was niet belangrijk anders dan die bij gezonde personen. Hemodialyse droeg nauwelijks bij tot de eliminatie (dialyseklaring ong. 50 ml/min). Clcr ≥ 30 ml/min: dosering hoeft niet te worden aangepast. Gebruik gecontra-indiceerd bij Clcr < 30 ml/min. Overweeg controle nierfunctie, m.n. ook bij patiënten met verminderde nierfunctie, i.v.m. mogelijk manifest worden verminderde nierfunctie. Onbekend is of het door peritoneale dialyse dialyseerbaar is.		
Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers		

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig	Opmerkingen
SPC Butazolidin 20-01-1997	Een nierziekte leidt niet tot klinisch relevante veranderingen in de farmacokinetiek van fenylobutazon. Contra-indicatie: ernstige nierfunctiestoornis. Patiënten met verminderde nierfunctie dienen zorgvuldig gevolgd te worden. Manifest nierfalen kan worden uitgelokt. Hemodialyse wordt als ineffectief beschouwd om het geneesmiddel te verwijderen

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Chen C-Y ea. Stereoselective disposition of ibuprofen in patients with renal dysfunction. J Pharmacol Exp Ther 1994;268:590-4.	3	Toename AUC S-ibuprofen (gem. 815 mg/l/uur t.o.v. gem. 474 resp. 286 mg/l/uur), en S-ibuprofen/R-ibuprofen-ratio bij patiënten met milde nierfunctiestoornissen (n=10 Clcr 37±13,7), vergeleken met gezonde personen (n=10 Clcr 98,2±30,6) of patiënten met andere risicofactoren voor prostaglandine-afhankelijke nierfunctie (n=11 Clcr 69,0±17,6) na eenmalige toediening van 800 mg ibuprofen oraal.	Ibuprofen undergoes metabolic activation, i.e., the pharmacologically inactive (R)-enantiomer is unidirectionally converted to the active (S)-species, but not <i>vice versa</i> . Conclusie auteurs: patiënten met nierinsufficiëntie moeten chronisch gebruik ibuprofen vermijden.
Rudy AC ea. Enantioselective disposition of ibuprofen in elderly persons with and without renal impairment. J Pharmacol Exp Ther 1995;273:88-93.	3	Significante toename t _{1/2} (van 224±82 naar 260±59 min.) afname ongebonden klaring en toename ongebonden concentratie bij steady state van S-ibuprofen bij ouderen met Clcr 59±11 ml/min (n=13) t.o.v. gezonde jonge vrijwilligers (n=8) na 3 dd 800 mg racemisch ibuprofen gedurende 4 weken. (In deze studie ook gezonde oudere vrijwilligers met Clcr 78±12 ml/min (n=14) bestudeerd.)	Conclusie auteurs: "These results suggest that the disposition of ibuprofen enantiomers is altered in elderly persons with renal impairment. This may increase the risk for adverse effects."

Overig	Opmerkingen
SPC Brufen 16-7-2002	Ernstige nierinsufficiëntie: contra-indicatie. Nierfunctiestoornis: voorzichtigheid geboden.

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

Clcr < 10 ml/min:

- Ochs HR ea. Ibuprofen kinetics in patients with renal insufficiency who are receiving maintenance hemodialysis. Arthritis and Rheumatism 1985;28(12):1430-4. Gemiddelde vrije fractie significant hoger bij 8 hemodialysepatiënten dan bij 10 gezonde vrijwilligers na eenmalig 600 mg ibuprofen oraal (3% resp. 1%). Vrije klaring niet significant (wel trend) lager voor groep hemodialysepatiënten. Advies auteurs: "A need for a reduced dosage of ibuprofen (by 25-50%) could be anticipated but further studies are in order to validate this recommendation."

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: indometacine

25h

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig	Opmerkingen
SPC Indocid 8-11-2001	Bij patiënten met disfunctie van de nier terughoudend toepassen. Bij mogelijk verminderde nierreserve nierfunctie controleren

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratatie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers
Traeger A ea. Int J Clin Pharmacol 1972;6:237-42.	Eliminatie-t _{1/2} verschilde niet tussen 7 personen met normale nierfunctie, 7 met Clcr 30-80 ml/min of 7 met Clcr <30 ml/min (waarvan 5 regelmatig hemodialyse ondergingen) na eenmalig 2,5 mg/kg lich.gewicht indometacine. Auteurs: "patients with renal insufficiency must be given indomethazin in the same dose and interval as patients without renal insufficiency"

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

Clcr < 10 ml/min:

- Skoutakis VA ea. Drug Intell Clin Pharm 1986;20:956-60. Bij 6 stabiele anefrische hemodialysepatiënten verdween 19,6% van enkelvoudige dosis 100 mg indometacine oraal met 5 uur dialyse uit het bloed. Gemiddelde C_{max}, t_{max}, t_{1/2} en AUC_{0-∞} verschilden met of zonder hemodialyse niet. Dus lijkt wel enigszins dialyseerbaar maar geen dosisaanpassing nodig.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	22 februari 2005

Clcr = creatinineklaring, ESRD = end stage renal disease

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Stafanger G ea. Pharmacokinetics of ketoprofen in patients with chronic renal failure. Scan J Rheumatol 1981;10:189-92.	3	Daling van [51Cr]EDTA klaring gecorreleerd aan toename $t_{1/2}$ ketoprofen (van 2,0 naar 3,2 uur) bij 5 patiënten met verschillende maten van nierfunctiestoornissen (Clcr 20-57 ml/min) ten opzichte van 7 personen met normale nierfunctie bij eenmalige dosis 50 mg ketoprofen.	Conclusie auteurs: 'It is possible that a reduction in either the size or the frequency of dose might be considered in patients with severely impaired renal function.'

Overig	Opmerkingen
SPC Orudis (ketoprofen) 13-12-2001	Voorzichtigheid is geboden bij nierfunctiestoornis. Gecontraïndiceerd bij ernstige nierfunctiestoornis.
SPC Stadium (dexketoprofen) 11-12-2001	Contra-indicatie: matige tot ernstige nierinsufficiëntie Bij gering verminderde nierfunctie aanvangsdosis < 50 mg/dag (normale dosering 50-100 mg/dag).

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratatie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

Clcr < 10 ml/min:

- Grubb NG ea. Stereoselective pharmacokinetics of ketoprofen and ketoprofen glucuronide in end-stage renal disease: evidence for a 'futile cycle' of elimination. Br J Clin Pharmacol 1999;48:494-500. Bij 6 hemodialysepatiënten met ESRD orale klaring toegenomen en eliminatie- $t_{1/2}$ afgenomen van R- en S-ketoprofen en bijbehorende acyl glucuronides in vergelijking met gezonde vrijwilligers na éénmalig 50 mg ketoprofen op dag na dialyse. Tijdens hemodialyse: in tegenstelling tot R-ketoprofen, cumuleerde S-ketoprofen en S-ketoprofen glucuronide na herhaalde dosering (50 mg 3 dd gedurende 7 dagen).

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig	Opmerkingen
SPC Movicox 24-10-2001	Bij terminale nierinsufficiëntie is het verdelingsvolume vergroot. Contra-indicatie: nierinsufficiëntie indien niet gedialyseerd wordt. Bij dialysepatiënten met ernstige nierinsufficiëntie: 7,5 mg/dag niet overschrijden (normaal maximale dosering 15 mg/dag). Controleren nierfunctie, met name ook bij patiënten met nierinsufficiëntie, i.v.m. eigenschap van NSAID's latente nierinsufficiëntie tot uiting te kunnen brengen.

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Onbekend	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Roots I ea. Changes in metamizol kinetics and metabolism during chronic and acute renal failure as compared to healthy volunteers (abstract). Arch Pharmacol 1985; 330(suppl):R81.	0	Slechts kleine afname van klaring actieve metaboliet MAAP van 1,8 (SD 0,5) ml/min/kg bij 12 gezonde vrijwilligers naar 1,3 (SD 0,58) ml/min/kg bij chronisch nierfalen (10 patiënten, Clcr < 30 ml/min) na 15 mg/kg metamizol i.v. eenmalig. Grotere afname MAAP klaring naar 0,7 ml/min/kg bij intensive care patiënten met septische shock en acuut nierfalen (Clcr < 30 ml/min).	Volgens Micromedex vol 123 (exp 3/05), verwijzend naar deze bron: Geen verandering metamizol eliminatie bij patiënten met chronisch nierfalen gevonden.

Overig	Opmerkingen
SPC Novalgin 23-9-2002:	Contra-indicatie: ernstige nierfunctiestoornissen. Terughoudendheid geboden bij nierfunctiestoornissen. Indien nodig kan metamizol m.b.v. hemodialyse of hemoperfusie uit het bloed verwijderd worden.

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Clcr = creatinineklaring, CI = klaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Brier ME ea. Population pharmacokinetics of the active metabolite of nabumetone in renal dysfunction. Clin Pharmacol Ther 1995;57:622-7.	4	Toename $t_{1/2}$ van actieve metaboliet 6-MNA en afname eliminatiesnelheidsconstante bij verminderde nierfunctie; t_{max} , C_{max} , AUC, CI ongewijzigd. Serumconcentraties niet veranderd met hemodialyse. Studieopzet: nabumeton 1000 mg eenmalig en gedurende 15 dagen bij patiënten met Clcr > 80 ml/min (n=6), Clcr 40-80 ml/min (n=3), Clcr > 10-39 ml/min (n=6) resp. Clcr <10 ml/min (n=5; deze groep onderging hemodialyse)	"The increased half-life in patients with renal failure is offset by changes in the apparent volume of distribution that prevent the accumulation of 6-MNA in the serum of patients with impaired renal function. Therefore dosage adjustments may not be necessary in patients with decreased renal function."
SPC Mebutan 20 dec. 1995	1	Bij patiënten met nierinsufficiëntie veranderen farmacokinetische parameters van de werkzame metaboliet 6-MNA niet significant. Wel tendens tot verlenging $t_{1/2}$ van deze metaboliet naarmate de nierinsufficiëntie erger is. Door hoge eiwitbinding is 6-MNA niet dialyseerbaar.	Bij Clcr 30-60 ml/min: aanbevolen dagdosis 500 mg, nierfunctie bewaken. Contra-indicatie: ernstige nierinsufficiëntie (Clcr < 30 ml/min).

Overig	Opmerkingen
Boelaert ea. Am J Med1987;83(suppl4B):107-9.	Geen significante verschillen in C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ en AUC van actieve metaboliet 6-MNA tussen patiënten met Clcr > 60 ml/min/1,73m ² (91,3±4,6 ml/min/1,73m ² ; n=8), 30-60 ml/min/1,73m ² (n=6) en 10-30 ml/min/1,73m ² (n=6) na 1-malig 1 gram nabumeton. Uitscheiding van metabolieten in urine verschillen niet tussen de drie groepen. Auteurs: "Nabumetone may have some margin of safety in patients with compromised renal function. The prudent clinical use of nabumetone may require individualized dose modification until additional multiple-dose data are obtained."

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratatie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: naproxen

25m

Clcr = creatinineklaring, Vd = verdelingsvolume

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Anttila M ea. Pharmacokinetics of naproxen in subjects with normal and impaired renal function. Eur J Clin Pharmacol 1980;18:263-8.	3	Eliminatie- $t_{1/2}$ naproxen vergelijkbaar bij normale nierfunctie (n=8; Clcr 71-124 ml/min), bij matig nierfalen (n=8; Clcr 21-63 ml/min) of bij ernstig nierfalen (n=8; Clcr 6-15 ml/min; geen hemodialyse). AUC, totale lichaamsklaring en schijnbaar Vd significant lager bij groep met ernstig nierfalen, binding aan plasma-eiwitten significant lager bij beide groepen met nierfalen t.o.v. gezonde vrijwilligers. $t_{1/2}$ van metaboliet 6-O-desmethylnaproxen niet gerelateerd aan nierfunctie. Wel correlatie tussen AUC en serumcreatinine gevonden. Studie met eenmalige dosis 250 mg naproxen.	"The lower serum levels of naproxen in patients with severe renal failure do not require a change in drug dosing, since the concentration of unbound drug was not decreased. The accumulation of desmethylnaproxen is of no clinical consequence because the metabolite is relatively inactive and its concentration in serum very low."
Mrosczak E ea. Naproxen pharmacokinetics and metabolism in renal failure [abstract 0544]. Presented at the World Congr. Pharmacol. Ther. Londen, 1988	0	Metaboliet desmethylnaproxen te detecteren in plasma bij patiënten met verminderde nierfunctie na 500 mg naproxen éénmalig bij 13 patiënten met mild, matig en ernstig chronisch nierfalen, (waarvan 2 hemodialyse ondergingen), niet bij 5 gezonde vrijwilligers. Halfwaardetijd weinig veranderd (14,5 uur bij gezonde personen, 17,5 uur bij mild-matige nierfunctiestoornis, 16,3 uur bij ernstige nierfunctiestoornis).	

Overig	Opmerkingen
SPC Aleve Feminax bij menstruatiepijn 275 mg 8-8-2004	Bij patiënten waarbij de nierdoorbloeding is gecompromitteerd, bijvoorbeeld bij een reeds bestaande nieraandoening, nierfunctie voor en tijdens therapie met naproxen controleren. Gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie. Toelichting fabrikant 8-12-04: gecontra-indiceerd bij ernstige nierinsufficiëntie wegens cumulatie metabolieten bij Clcr < 20 ml/min (gebaseerd op Mrosczak E ea. 1988. GIC: dat cumulatie optreedt bij Clcr < 20 ml/min niet teruggevonden in deze ref.)
Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratatie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: parecoxib

25n

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Ontkrachtend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
SPC Xapit rev. 2 11 november 2003.	1	Bij patiënten met verschillende mate van nierfunctiestoornissen die 20 mg i.v. Xapit kregen, werden geen veranderingen in klaring waargenomen, zelfs niet bij ernstige nierfunctiestoornissen, noch bij patiënten die dialyse ondergaan.	Milde tot matige (Clcr 30-80 ml/min) of ernstige (Clcr < 30 ml/min) nierfunctiestoornissen: geen dosisaanpassing. Bij ernstige nierfunctiestoornis wel voorzichtigheid geboden.

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: piroxicam

25n

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig	Opmerkingen
Dupont D ea. Variations inter- et intraindividuelles du comportement du piroxicam. Pharmacocinetique chez l'homme en bonne sante et chez le malade en insuffisance renale. Pharm Acta Helv 1982;57:20-6.	Geen verschil in Cmax en t½ tussen 6 patiënten met Clcr 13-48 ml/min en 6 gezonde vrijwilligers na 1-malig piroxicam 20 mg oraal. Grote interindividuele maar nauwelijks intra-individuele variatie Conclusie auteurs: dosisaanpassing niet nodig bij verminderde GFR.
Rudy AC ea. The pharmacokinetics of piroxicam in elderly persons with and without renal impairment. Br J Clin Pharmacol 1994;37:1-5.	Tussen gezonde jonge vrijwilligers (n=10, 22-34 jr, Clcr 104 ± 32 ml/min), gezonde oudere vrijwilligers (n=12, 65-79 jr, Clcr 88 ± 13 ml/min) en ouderen met verminderde nierfunctie (n=13, 67-79 jr, Clcr 30-70 ml/min) werd geen verschil gevonden in de verschillende farmacokinetische parameters van piroxicam en 5'-hydroxypiroxicam na toediening van 20 mg piroxicam eenmalig of 1dd gedurende 4 weken.
SPC Piroxicam Gf 19-9-2001:	Bij nierinsufficiëntie starten met 10 mg per dag, daarna zo nodig verhogen tot 20 mg per dag. Het verdient aanbeveling om bij patiënten met nierafwijkingen in de anamnese de nierfunctie periodiek te controleren. Piroxicam en biotransformatieproducten worden grotendeels via de nier uitgescheiden (<5% onveranderd): patiënten met nierfunctiebeperking en/of levercirrose op lagere dosis piroxicam instellen.

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: propyfenazon

250

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig	Opmerkingen
SPC Sanalgin (paracetamol + propyfenazon + coffeïne) 19-1-1999	Bij lever- en nierinsufficiëntie kunnen biotransformatie en eliminatie van propyfenazon verminderd zijn. Voorzichtigheid Sanalgin geboden bij nierfunctiestoornissen.

Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.
-------------	---

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: salicylaten analgetisch

25p

Clcr = creatinineklaring, Vd = verdelingsvolume

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
-			

Overig	Opmerkingen
SPC Aspirine 16-8-994:	contra-indicatie: ernstige nierinsufficiëntie
SPC Ascal 20-1-1997	contra-indicatie: ernstige nierinsufficiëntie. Voorzichtigheid geboden bij nierfunctiestoornis.
Doherty CC ea. Lancet 1977 May 14:1056-7.	Maag/darmerosie bij patiënten met chronisch nierfalen (n=1) of niertransplantaat (n=2) die acetylsalicylzuur gebruikten. Auteurs: bij chronisch nierfalen evenals bij acetylsalicylzuur verhoogd risico op (maagdarm)bloedingen → combinatie vermijden.
Livio M ea. Moderate doses of aspirin and risk of bleeding in renal failure. Lancet 1986;feb 22:414-6.	Toename bloedingstijd tot >15 min. bij 12 van 29 hemodialysepatiënten na 100 mg/m ² acetylsalicylzuur i.v. In controlegroep geen significante toename.
Risicogroep	Risicofactoren voor acute nierinsufficiëntie bij NSAID gebruik zijn hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

Clcr < 10 ml/min:

- Lowenthal DT ea. J Clin Invest 1974;54:1221-6. Geen significant afwijkend Vd, 1^e orde verdeling of eliminatiesnelheidsconstante van acetylsalicylzuur bij 6 anefrische patienten met 500 mg acetylsalicylzuur/1,73m² intraveneus op interdialyse dag ten opzichte van gezonde personen.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Nee	Ja	30 ml/min	9 mei 2017

Nierfunctie: tiaprofeenzuur

25q

Clcr = creatinineklaring, Cl = klaring, Vd = verdelingsvolume

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Nilsen OG ea. Steady State Pharmacokinetics of Tiaprofenic Acid in Elderly Patients. <i>Arzneim.-Forsch. / Drug Res</i> 1985;35(1):875-79	3	Significante correlatie tussen Clcr en totale Cl van tiaprofeenzuur in onderzoek bij 8 oudere patiënten (Clcr 26,4-65,8 ml/min) na toediening van 2 dd 200 mg of 2 dd 400 mg oraal gedurende 7 dagen. Er werd cumulatie van tiaprofeenzuur waargenomen. Andere farmacokinetische parameters waren niet significant gecorreleerd met Clcr.	"Although no high accumulation of tiaprofenic acid (TA) was observed in the present study, one should be aware of the importance of the renal function for elimination of TA in elderly patients."
Nilsen OG ea. Single dose pharmacokinetics of tiaprofenic acid; effects of food and severe renal insufficiency. <i>Arzneim.-Forsch./ Drug Res.</i> 1985;35(5):871-5	3	Toename $t_{1/2}$ van 3,0 naar 5,8 uur en $AUC_{1-\infty}$ van 80 naar 173 mg·h/l en afname totale Cl van 43,8 naar 25,5 ml/min bij 8 patiënten met Clcr $11,4 \pm 5,2$ ml/min ten opzichte van 8 gezonde vrijwilligers bij eenmalig 200 mg tiaprofeenzuur.	
<i>data-on-file in:</i> Sorkin EM ea. Tiaprofenic acid; a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rheumatic diseases and pain states. <i>Drugs</i> 1985;29:20-35.	0	Verlenging $t_{1/2}$ (van 1,8-3 uur naar 4,07-5,7 uur), stijging AUC en daling plasmaklaring bij patiënten met Clcr < 30 ml/min. Bij patiënten met proteïnurie > 10 g/24 uur stijgt klaring weer tot normale waarden. Daling van Cmax en stijging schijnbare Vd na eenmalige dosis gevonden in één studie t.o.v. gezonde vrijwilligers maar niet in andere studie.	'In patients with severe renal failure (Clcr 2-30 ml/min) and proteinuria < 4g/24 uur, a minor decrease of the dose or increase in dose interval may be required.'
SPC Surgam 18-11-1997	1	Matig tot ernstige nierfunctiestoornis (Clcr < 30 ml/min): eliminatie $t_{1/2}$ verlengd tot 4 à 6 uur (ook: is ongeveer tweemaal zo groot als normaal).	Zeker indien proteïnurie aanwezig is van <4g/24uur kan een geringe verlaging van dosering of een vergroting van dosisinterval noodzakelijk zijn. Contra-indicatie: terminale nierinsufficiëntie. Hemodialyse is niet zinvol.
Risicogroep	Hartfalen, levercirrose, nefrotisch syndroom, chronische nieraandoening, oorzaken die leiden tot dehydratatie (bijvoorbeeld ook zomerwarmte), gebruik van geneesmiddelen die de nierfunctie kunnen verminderen zoals diuretica of RAAS-remmers.		

Opmerkingen:

- Werkgroep 9-5-2017: in advies schrappen onderscheid tussen max. 2 weken en langer dan 2 weken gebruik. Controleer nierfunctie binnen 1 week ipv na 1 week.
- Werkgroep 22-2-2005: besluit voor grens Clcr 30 ml/min mede op basis farmacodynamiek: verstoring van het compensatiemechanisme van verhoogde prostaglandinesynthese.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	22 februari 2005