

Clcr = creatinineklaring, Vd = verdelingsvolume, Vdss = steady-state verdelingsvolume

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Lichtman SM ea. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of fludarabine phosphate in patients with renal impairment: a prospective dose adjustment study. Cancer Invest 2002;20:904-13.	3	toenam AUC primaire metaboliet F-ara-A en afname totale klaring in studie met 10 personen met Clcr 71-152 ml/min/1,73m ² (groep 1), 10 personen met Clcr 47-67 ml/min/1,73 m ² (groep 2), 2 personen met Clcr 19-25 ml/min/1,73m ² (groep 3). Bij dosering van 25 mg/m ² fludarabine i.v. eenmalig, en 1 week later dosering aangepast aan Clcr gedurende 5 dagen (groep 1: 25, groep 2: 20 en groep 3: 15 mg/m ²). Na eenmalige dosis: Groep 1: AUC 13428 (pmol x hr/ml), Cltotaal 92,4 (ml/min/m ²). Groep 2: AUC 15565 (pmol x hr/ml), Cltotaal 76,6 (ml/min/m ²). Groep 3: AUC 29020 (pmol x hr/ml), Cltotaal 39,5 (ml/min/m ²). Na herhaalde doses: Groep 1: AUC 13432 (pmol x hr/ml), Cltotaal 93,0 (ml/min/m ²). Groep 2: AUC 13401 (pmol x hr/ml), Cltotaal 71,0 (ml/min/m ²). Groep 3: AUC 17085 (pmol x hr/ml), Cltotaal 41,2 (ml/min/m ²)	"the a priori fludarabine dose adjustment used in this study and based on renal function resulted in similar systemic F-ara-A exposure levels and similar safety profiles in patients with normal renal function and renal impaired patients." Aanbevolen: Clcr > 70 ml/min/1,73m ² : 100% Clcr 30-70 ml/min/1,73m ² : 80% Clcr < 30 ml/min: 60% van de normale dosis.
Hersh MR ea. Pharmacokinetic study of fludarabine phosphate (NSC 312887). Cancer Chemother Pharmacol 1986;17:277-80.	3	Een relatie tussen Clcr en totale lichaamsklaring van de metaboliet 2-F-ara-A gevonden, maar deze was niet statistisch significant (r=0.82; p<0.1). Patiënten met verminderde nierfunctie leken meer toxiciteit te ondervinden; bij Clcr ≤ 50 ml/min leek het absolute granulocytenaantal erg laag (≤ 208). Studie met 7 patiënten (met Clcr > 35 ml/ml) die 18 of 25 mg/m ² i.v. fludarabine fosfaat per dag kregen gedurende 5 dagen.	'We cannot make a definitive dosage recommendation for patients with poor renal function, because only two patients studied had Clcr ≤ 50 ml/min. However, patients receiving fludarabine phosphate whose Clcr are < 50 ml/min should be closely monitored.'
Malspeis L ea. Pharmacokinetics of 2-F-ara-A (9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine) in cancer patients during the phase I clinical investigation of fludarabine phosphate. Semin Oncol 1990;17(5 Suppl 8):18-32. (NB: artikel niet aanwezig bij GIC).	3	Totale lichaamsklaring en volumeparameters Vdss en Vd gamma namen af bij toename serumcreatinine in fase-I studie met fludarabinefosfaat 80-260 mg/m ² i.v. 1-malig elke 21 dagen bij 30 patiënten.	Een dosisvermindering bij patiënten met verminderde nierfunctie wordt aangeraden.

SPC Fludara 14-10-2015.	0	De totale lichaamsklaring van de belangrijkste plasmametaboliet 2F-ara-A vertoont correlatie met Clcr, wat duidt op het belang van de renale uitscheiding voor de eliminatie van de verbinding. Patiënten met een verminderde nierfunctie vertoonden een toegenomen biologische beschikbaarheid (AUC van 2F-ara-A). Er zijn slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar van patiënten met nierinsufficiëntie (Clcr < 70 ml/min).	Clcr moet worden bepaald wanneer klinisch het vermoeden van nierinsufficiëntie bestaat, of bij patiënten die ouder zijn dan 70 jaar. Als Clcr tussen 30 en 70 ml/min bedraagt, moet de dosis tot 50% worden verlaagd en het hematologisch beeld nauwlettend worden gecontroleerd om de toxiciteit te beoordelen. Behandeling met Fludara is gecontraïndiceerd bij Clcr < 30 ml/min.
----------------------------	---	--	---

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

Opmerkingen:

Bijwerkingen:

- Macheta MP ea. Renal failure in a patient with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine. J Clin Pathol 1995;48:181-2. Een man (65 jaar) krijgt fludarabine gedurende 5 achtereenvolgende dagen per maand. Bij de vijfde cyclus blijkt dat de nierfunctie van de man sterk is achteruitgegaan. Er is geen verbetering en de patiënt heeft uiteindelijk hemodialyse nodig. De vrijzetting van een grote hoeveelheid leukemiecél antigeen als resultaat van de celdodende werking van fludarabine kan ervoor zorgen dat personen immuuncomplexen gaan maken en hieraan blootgesteld worden. Deze immuuncomplexen kunnen schade van de glomeruli geven met nierfalen als gevolg.
- Nunes R ea. Reversible acute renal failure following single administration of fludarabine. Bone Marrow Transplant 2004;33:671. Een 34-jarige man ontwikkelt acuut nierfalen na eerste dosis 30 mg/m² fludarabine. Bij tweede dosis verslechtert de nierfunctie nog meer. Na staken verbetert de nierfunctie weer.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	24 oktober 2017