

Nierfunctie: capecitabine

901

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Poole C ea. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine (Xeloda) in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2002;49:225-34.	4	4 groepen patiënten krijgen capecitabine 1250 mg/m² oraal 2x per dag gedurende 2 weken. Groep A (n=6): normale nierfunctie (Clcr >80 ml/min), groep B (n=8): Clcr 51-80 ml/min, groep C (n=6): Clcr 30-50 ml/min, groep D (n= 4): Clcr <30 ml/min. Metingen vinden plaats op dag 1 en dag 14 (= steady state). Nierfunctie en systemische blootstelling: toename AUC (µg.h/ml) metaboliet 5-DFUR: - op dag 1 van gemiddeld 13.5 (groep A) naar 18.2 (groep C) en 23.0 (groep D; geen toename in groep B: 13.4 - op dag 14 van gemiddeld 18.8 (groep A) naar 23.2 (groep C); geen toename in groep C: 15.4. Groep D: op dag 14 slechts 2 patiënten over (22.5 en 22.7µg.h/ml) Extrapolatie van deze resultaten geeft bij een 50% afname van Clcr, een 35% toename van de AUC van 5-DFUR. Nierfunctie en veiligheid: Er bestaat relatie tussen AUC 5-DFUR en optreden van bijwerkingen (richtingscoëfficiënt=1.25, P=0.013). Er is verhoogd risico op bijwerkingen bij afname van Clcr (statistisch niet significant) Toename AUC van metabolieten 5-FU en FBAL leidt niet tot meer bijwerkingen (geen relatie aangetoond).	Toename van ernstige bijwerkingen in groep C en D, kan naast een farmacokinetische oorzaak (toename AUC 5-DFUR) ook een farmacodynamische (door ernst ziekte gevoeliger voor bijwerkingen 5-FU) oorzaak zijn. Aanbevelingen auteurs: Clcr < 30 ml/min: niet gebruiken; Clcr 30-50 ml/min: 75% van de normale dosering; Clcr 51-80 ml/min: geen aanpassing nodig, wel goed monitoren. Advies dosisaanpassing op basis van toename AUC van 5-DFUR en de relatie met het optreden van bijwerkingen.
Gieschke R ea. Population pharmacokinetic analysis of the major metabolites of capecitabine. J Pharmacokinet Pharmacodyn 2002;29:25-47.	2	Analyse van farmacokinetische gegevens van 78 patiënten uit 2 studies. 1. Bioequivalentiestudie: 24 patiënten met Clcr 82.5±21.9 ml/min kregen 2000 mg capecitabine op dag 1, 2 en 8 2. Fase-II-studie: 54 patiënten met Clcr 65.5±20.0 ml/min kregen 2510 mg/m²/dag gedurende 2 weken. Resultaat: 50% vermindering van Clcr wordt geassocieerd met 30% afname van FBAL-klaring en 43% toename van AUC FBAL.	'Statistically significant effects were found for the influence of gender, body surface area and total bilirubin on 5-FDUR clearance and the influence of creatinine clearance on FBAL clearance. None of the statistically significant effects were considered to have clinical relevance.' 'A Phase 4 study in patients with renal impairment provided extensive information about exposure to FBAL and safety events. In this study, with an extensive range of systemic exposure to FBAL and extensive safety data, we found no relationship between AUC of FBAL and safety; however, there was a strong positive association between AUC of 5'-DFUR and safety'

SPC Xeloda december 2012.	0	Op basis van een farmacokinetische studie bij kankerpatiënten met een licht tot ernstig gestoorde nierfunctie zijn er geen aanwijzingen voor een effect van Clcr op de farmacokinetiek van het onveranderd geneesmiddel en 5-FU. Er werd vastgesteld dat Clcr de systemische blootstelling aan 5'-DFUR (35% toename van AUC als Clcr met 50% vermindert) en aan FBAL (114% toename AUC als Clcr met 50% vermindert) beïnvloedt. FBAL is een metaboliet zonder antiproliferatieve werking. Een analyse van de veiligheidsgegevens van patiënten behandeld met capecitabinemonotherapie (colorectalkanker) met een nierfunctiestoornis bij aanvang laat een toename van de incidentie zien van aan de behandeling gerelateerde graad 3- en 4-bijwerkingen vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (36% bij patiënten zonder nierfunctiestoornis n=268, versus 41% bij milde n=257 en 54% bij matige n=59, respectievelijk). Patiënten met een matige nierfunctiestoornis laten een toename van dosisreductie zien (44%) versus 33% en 32% bij patiënten met geen of milde nierfunctiestoornis en laten een toename van vroegtijdig staken van de behandeling zien (21% staakte tijdens de eerste 2 cycli) versus 5% en 8% bij patiënten met geen of milde nierfunctiestoornis.	bij Clcr 30-50 ml/min: bij een aanvangsdosering van 1250 mg/m² wordt verlaging van de dosering tot 75% aanbevolen; bij een aanvangsdosering van 1000 mg/m² is geen dosisreductie vereist bij Clcr < 30 ml/min: gecontraïndiceerd.
---------------------------	---	---	--

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

Opmerkingen:

–

Clcr < 10 ml/min:

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	50 ml/min	25 juni 2013