

Nierfunctie: pemetrexed

1030

Clcr = creatinineklaring

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Mita AC ea. Phase I and pharmacokinetic study of pemetrexed administered every 3 weeks to advanced cancer patients with normal and impaired renal function. J Clin Oncol 2006;24:552-62.	3	Na pemetrexed 500 mg/m ² bij patiënten met Clcr ≥ 80 ml/min (n=11), Clcr 60-79 ml/min (n=8) en Clcr 40-59 ml/min (n=9): – AUC_{0-∞} (µg.h/ml): 188, 228 en 300 – t_{1/2} (h): 4.4, 5.0 en 5.8 – totale plasmaklaring (ml/min): 93.2, 69.6 en 54.7 – renale klaring (ml/min): 60.9, 38.4 en 23.3 1 man (79) met gemetastaseerd adenocarcinoom van de prostaat en Clcr 19 ml/min kreeg pemetrexed 150 mg/m ² . Hij ontwikkelde graad 4 neutropenie, graad 4 trombocytopenie en graad 4 stomatitis en overleed uiteindelijk. Daarom werden patiënten met Clcr < 29 ml/min verder uitgesloten van de studie.	de AUC-toename bij Clcr ≥ 40 ml/min bij dosering pemetrexed tot 500 mg/m ² was niet geassocieerd met toename van toxiciteit
ref. 2 Brandes JC ea. Alteration of pemetrexed excretion in the presence of acute renal failure and effusions: presentation of a case and review of the literature. Cancer Invest 2006;24:283-7.	1	na de 2e dosis pemetrexed/cisplatine bij man (61) met pleuraal mesotheliom. pemetrexed plasmaspiegel 0.1 µg/ml op dag 6 en 0.063 µg/ml op dag 8. Clcr van 104 ml/min bij start chemotherapie naar 20 ml/min na de 2e dosis en urineproductie gestopt. Continue veno-veneuze hemofiltratie wordt gestart. 7 dagen na chemotherapie graad 4 neutropenie en graad 1 mucositis. Toxiciteit verdwijnt na 3 dagen, maar nierfalen persisteert. Regime: pemetrexed 500 mg/m ² en cisplatine 75 mg/m ² elke 3 weken	Bij patiënten met normale nierfunctie is de piekconcentratie na pemetrexed 500 mg/m ² ong. 137 µg/ml en de t _{1/2} 3 uur (gegevens uit de literatuur) Concentratie in ascitesvocht 0.257 µg/ml op dag 5. Dit suggereert dat ascitesvocht als reservoir kan dienen. Er werd geen pemetrexed gevonden in pre- en postdialysaatvloeistof. "Continuous veno-venous dialysis is unlikely to remove a substantial amount of pemetrexed."
ref. 3 Latz JE ea. Population pharmacokinetic analysis of ten phase II clinical trials of pemetrexed in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol 2006;57:401-11.	4	populatie farmacokinetische analyse toont een sterke relatie (CI = 43.0 + 47.2 • Crcl /92.6) tussen klaring en creatinineklaring met Clcr waardes van 36.1-254 ml/min Afname voorspelde pemetrexedklaring van 90.2 naar 61.3 ml/min bij afname Clcr van 92.6 (populatie mediaan) naar 36.1 ml/min (populatie minimum). Dus, 63% afname in Clcr geeft geschat 32% afname in pemetrexedklaring, wat overeenkomt met 45% toename in AUC.	"Since pharmacodynamic analyses have shown that AUC and not Cmax is the primary determinant of neutropenic response to pemetrexed, this suggests that dose adjustments based on renal function, rather than body surface area, might be considered for pemetrexed."

National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC)

Categorie	Bijwerking	CTC-Schaal				
		graad 1	graad 2	graad 3	graad 4	graad 5
Bloed/ beenmerg	CD4	>500 x10 ⁶ /l	200-500 x10 ⁶ /l	50-200 x10 ⁶ /l	<50 x10 ⁶ /l	dood
	Hemoglobine	>6,2 mmol/l	4,9-6,2 mmol/l	4,0-4,9 mmol/l	<4,0 mmol/l	dood
	Leukocyten	>3,0 x10 ⁹ /l	2,0-3,0 x10 ⁹ /l	1,0-2,0 x10 ⁹ /l	<1,0 x10 ⁹ /l	dood
	Lymfocyten	>1,0 x10 ⁹ /l	0,5-1,0 x10 ⁹ /l	<0,5 x10 ⁹ /l	-	dood
	Neutrofielen	1,5-2,0 x10 ⁹ /l	1,0-1,5 x10 ⁹ /l	0,5-1,0 x10 ⁹ /l	<0,5 x10 ⁹ /l	dood
	Trombocyten	>75,0 x10 ⁹ /l	50,0-75,0 x10 ⁹ /l	10,0-50,0 x10 ⁹ /l	<10,0 x10 ⁹ /l	dood

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

Opmerkingen:

- SPC Alimta 4-2-2009: bij klinische onderzoeken hadden patiënten met Clcr ≥45 ml/min geen andere dosisaanpassingen nodig dan de aanpassingen die voor alle patiënten worden aanbevolen. Er is een onvoldoende groot aantal patiënten onderzocht met Clcr <45 ml/min. Om deze reden wordt het gebruik bij deze patiënten niet aangeraden.

Clcr < 10 ml/min:

–

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	30 ml/min	23 februari 2010