

Clcr = creatinineklaring

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
SPC Teysuno	0?	Fase I monotherapiestudie: – toename AUC 5-FU bij patiënten met Clcr 51-80 ml/min tov patiënten met Clcr > 80 ml/min. Beide groepen kregen 30 mg/m² lich.oppervlak 2dd. – geen significante toename AUC 5-FU bij patiënten met Clcr 30-50 ml/min die 20 mg/m² lich.oppervlak 2dd kregen tov de groep patiënten met Clcr > 80 ml/min die 30 mg/m² lich.oppervlak 2dd kreeg. – toename AUC 5-FU met factor 2 bij patiënten met Clcr < 30 ml/min die 20 mg/m² lich.oppervlak 1dd tov groep patiënten met Clcr > 80 ml/min die 30 mg/m² lich.oppervlak 2dd kreeg. PK-populatieanalyse met 315 patiënten: nierfunctie was de primaire factor die blootstelling aan gimeracil en aan 5-FU beïnvloedde. Wanneer de nierfunctie verminderde, steeg de steady-state-blootstelling aan 5-FU.	bij Clcr 30-50 ml/min: 20 mg/m² 2x per dag (uitgedrukt als tegafurgehalte) bij Clcr < 30 ml/min: hoewel grofweg dezelfde dagelijkse blootstelling aan 5-FU verwacht zou worden bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen bij een dosis van 20 mg/m² 1x per dag vergeleken met 30 mg/m² 2x per dag bij patiënten met een normale nierfunctie, wordt toediening van Teysuno niet aanbevolen vanwege een mogelijk hogere incidentie van bijwerkingen (bloed- en lymfestelselstoornissen), tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's. Er zijn geen gegevens beschikbaar over toediening van Teysuno bij patiënten met nierziekte in het eindstadium bij wie dialyse noodzakelijk. 19-8-2014: tel. fabrikant: in fase III studie was de groep met Clcr < 30ml/min te klein om harde conclusies te trekken. Volgens de regels is daarom in het SPC alleen een beschrijvende conclusie opgenomen: bij Clcr < 30 ml/min wordt met 20 mg/m² ong. dezelfde AUC bereikt als met 30 mg/m² lich.oppervlak 2dd bij normale nierfunctie. De omzetting naar 5-FU is individueel en moet toch worden gemonitord.
Ikeda M ea. Pharmacokinetic study of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor agent in animal model and in patients with impaired renal function. Cancer Chemother Pharmacol 2002;50:25-32.		Bij 2 patiënten met Clcr 55 en 33 ml/min was de t_{1/2} van de metabolieten CDHP (5-chloor-2,4-dihydropyrimidine) en 5-FU na meermalige toediening verlengd vergeleken met de waarden na 1-malige toediening. Bij 2 andere patiënten met Clcr >75 ml/min werd dit niet gezien.	Conclusie auteurs: “CDHP clearance was prolonged in the presence of renal impairment, leading to a delayed t_{1/2}, and high AUC of 5-FU. These findings demonstrate that administration of tegafur/uracil to patients with impaired renal function may need individualized dosing and pharmacokinetic monitoring.

Overig	Opmerkingen
EPAR Teysuno	In the renal impairment study, the exposure to 5-FU was affected by renal impairment, despite the fact that 5-FU was only excreted in urine to a limited extent. The effect of renal impairment on 5-FU exposure most likely is explained by increased plasma levels of gimeracil, which is for a large part excreted renally, and therefore increased inhibition of DPD in case of renal impairment. This increased inhibition of DPD will subsequently lead to increased 5-FU exposure in case of renal impairment. Study nr S-1111 Effect of renal function on the on pharmacokinetics of Teysuno Number of patients: Normal 7, Mild 6, Moderate 6, Severe 0 Normal: 30 mg/m2 Teysuno BID 14 days Mild: 30 mg/m2 Teysuno BID 14 days Moderate: 20 mg/m2 Teysuno BID 14 days Severe: 20 mg/m2 Teysuno OD 14 days

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

Opmerkingen:

–

Clcr < 10 ml/min:

- Tominaga K ea. Safety and efficacy of S-1, a novel oral fluorouracil antitumor drug, for a chronic renal failure patient maintained on hemodialysis. Oncology 2004;66:358-64. Een dialysepatiënt krijgt een 1-malige orale dosis van een combinatie van tegafur, 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine en kalium oxonaat. Er wordt een toename in Cmax en een verlenging van t1/2 waargenomen voor 5-fluorouracil, de actieve metaboliet van tegafur in vergelijking met waarden gevonden bij controlepersonen uit andere studies.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	50 ml/min	6 januari 2015