

Nierfunctie: disopyramide

402

Cl = klaring, Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratiesnelheid, ke = eliminatiesnelheidsconstante, Scr = serumcreatinine, Vd = verdelingsvolume, DP = disopyramide, MDP = mono-isopropyldisopyramide

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Johnson A ea. Pharmacokinetics of oral disopyramide phosphate in patients with renal impairment. Br J Clin Pharmac 1980;10:245-8	2	Toename $t_{1/2}$ (van 6,1 naar 12,7 uur) bij 11 patiënten met Clcr 2-53 ml/min in vergelijking met gezonde personen (waarden uit literatuur) na éénmalig 300 mg disopyramide oraal. Geen verandering Vd. Significante correlatie tussen renale Cl disopyramide en Clcr ($r=0,814$, $p<0,001$). Geen significante correlatie tussen log $t_{1/2}$ en Clcr, wel tussen reciproque Scr en log $t_{1/2}$ ($r=0,529$, $p<0,1$).	Auteurs bevelen aan bij patiënten met nierinsufficiëntie te starten met 3x daags 1,5 mg/kg en dosering aan te passen a.h.v. plasmaconcentraties. Er is meer onderzoek nodig naar effect en uitscheiding actieve metabolieten.
ref. 2 Shen DD ea. Disposition kinetics of disopyramide in patients with renal insufficiency. Biopharm Drug Dispos 1980;1:133-40	2	Toename $t_{1/2}$ en afname ke disopyramide bij 6 patiënten met Clcr 11-48 ml/min in vergelijking met 5 gezonde personen (waarden uit eerdere studie) na éénmalig 2 mg/kg disopyramide i.v. Bij Clcr < 40 ml/min significante correlatie tussen ke en Clcr ($r=0,952$; $p<0,001$). Vd nam bij patiënten ca. 2/3 af. Correlatie tussen Cl plasma en Clcr ($r=0,80$; $p<0,01$). Afname renale eliminatie DP en N-desalkylmetaboliët: van 70-81% in 72 uur naar 30% in 72 uur (gemeten bij 2 patiënten met Clcr<30 ml/min).	Auteurs bevelen bij Clcr <40 ml/min 2/3 van normale oplaad- en onderhoudsdosis aan. Richtlijnen: oplaad 150-200 mg, onderhoud 100 mg, interval Clcr 30-40 8 uur; Clcr 20-30 12 uur; Clcr 10-20 12-24 uur; Clcr < 10 24 uur. Richtlijnen slechts als basis gebruiken i.v.m. beperkingen studie: disopyramide normaal oraal, single-dose, mogelijk cumulatie actieve metabolieten.
ref. 3 Francois B ea. Pharmacokinetics of disopyramide in patients with chronic renal failure. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1983;8:85-92	3	Toename $t_{1/2}$ + AUC en afname ke + plasma Cl bij patiënten met verminderde nierfunctie (n=11 met Clcr > 30 ml/min, n=11 met Clcr 10-30 en n=11 met Clcr < 10) in vergelijking met 22 gezonde personen na éénmalig 200 mg disopyramide oraal. Geen verandering in Vd en Cmax. $t_{1/2}$ (h): van 8,02 naar 11,15 resp. 15,11 resp. 17,00; AUC (mg.ml ⁻¹ .h): van 42,35 naar 69,05 resp. 88,34 resp. 99,7; ke (h ⁻¹): van 0,0889 naar 0,0684 resp. 0,0529 resp. 0,0428; plasma Cl (ml/min): van 106,62 naar 76,28 resp. 65,25 resp. 68,56. Afname renale Cl bij 8 patiënten in vergelijking met 6 gezonde personen: van 43,6 ml/min naar 19,5 ml/min.	Auteurs bevelen aan bij Clcr <30 ml/min 1,44 mg/kg elke 12 uur te doseren (berekend a.h.v. formule Wagner). Grote variatie in $t_{1/2}$ en ke binnen elke patiëntengroep waargenomen.
ref. 4 Nagura Y ea. Pharmacokinetics and optimum dose of disopyramide in patients with chronic renal failure. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1991;33:539-43	2	Afname eliminatie DP en MDP bij 6 patiënten met GFR <20 ml/min (groep B) in vergelijking met 4 patiënten met GFR 20-30 ml/min (groep A) na éénmalig 100 mg disopyramide oraal. tmax DP (h) van 2,95 (A) naar 4,26 (B); tmax MDP van 7,17 (A) naar 12,86 (B). $t_{1/2}$ DP (h) van 11,86 (A) naar 13,16 (B). AUC DP (g.ml ⁻¹ .h) van 37,57 (A) naar 52,74 (B); AUC MDP van 6,00 (A) naar 15,12 (B). Meer cumulatie van MDP dan van DP.	'Determinations of the blood levels of DP are not sufficient: when DP is administrated to renal patients, the blood levels of MDP should also be monitored.'

ref. 5 Burk M ea. Disopyramide kinetics in renal impairment: determinants of interindividual variability. Clin Pharmacol Ther 1983;34:331-40	3	Grote correlatie tussen Clcr en renale Cl disopyramide ($r=0,922$; $p<0,0001$) bij 30 patiënten met Clcr 7,6-116,9 ml/min na éénmalige i.v. bolus 50-100 mg disopyramide. Ook correlatie tussen totale Cl disopyramide + Clcr ($r=0,756$; $p<0,0001$) en ke + Clcr ($r=0,644$). Zwakke correlatie tussen Vd / extrarenale Cl en Clcr. Grote interindividuele variatie in verdeling, renale Cl en extrarenale Cl.	'Because of the great interindividual variation in drug disposition and renal and extrarenal elimination, dosage regimens must be based on individual response and controlled by the clinical effect and estimates of disopyramide serum concentration.'
Ref. 6 Registratiedossier (deel IB) Rythmodan capsules 27-03-2001.	0	Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de excretie vertraagd en dient de dosering te worden aangepast op geleide van de plasmaconcentratie. De plasmahalfwaardetijd neemt bij nierinsufficiëntie sterk toe (14-53 uur, afhankelijk van de glomerulusfiltratie).	

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

Opmerkingen:

Clcr < 10 ml/min

- Sevka MJ ea. Disopyramide hemodialysis and kinetics in patients requiring long-term hemodialysis. Clin Pharmacol Ther 1981;29:322-6. $t_{1/2}$ procaïnamide gedurende hemodialyse vergelijkbaar met $t_{1/2}$ tussen dialyses in. Gedurende 2 uur hemodialyse 2,4% dosis verwijderd.
- Inagaki Y ea. Accumulation of a disopyramide metabolite in renal failure. ASAIO J 1993;39:M609-13. Cumulatie actieve metaboliet mono-N-dealkyldisopyramide (MND) bij 10 hemodialysepatiënten. Geringe verwijdering disopyramide en MND door hemodialyse: beiden gemiddeld 28,33% afname.
- Blair AD ea. Disopyramide pharmacokinetics in normal and end-stage renal failure subjects [abstract]. Clin Pharmacol Ther 1981;29:234. Afname Vd + plasma Cl en toename Cmax disopyramide bij 5 hemodialysepatiënten in vergelijking met 5 gezonde personen (Clcr $56,9 \pm 11,3$ ml/min/m²) na éénmalig 200 mg disopyramide oraal. Geen significant verschil $t_{1/2}$ en ke. Vd (l/kg): van 1,04 naar 0,60; Cmax (mg/l): van 2,6 naar 4,7; plasma Cl (ml/min/m²): van 66,4 naar 30,0. Significante correlatie tussen Clcr en plasma Cl ($r=0,83$; $p=0,003$). Geen significante verwijdering door dialyse. 'In end stage renal disease patients dosage would need to be reduced to 100 mg every 12 hours.'

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Nee	-	14 juni 2005

Raadpleegtekst	Besluit van de projectgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie van WINAp Geneesmiddelinformatie op 14-6-2005 bij creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van disopyramide niet nodig. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patiënt gebruik afwegen en dosering bepalen. De behandeling met disopyramide wordt klinisch ingesteld onder controle van ECG en plasmaconcentratie. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders. Literatuur: - Johnson A ea. Pharmacokinetics of oral disopyramide phosphate in patients with renal impairment. Br J Clin Pharmac 1980;10:245-8. - Shen DD ea. Disposition kinetics of disopyramide in patients with renal insufficiency. Biopharm Drug Dispos 1980;1:133-40. - Francois B ea. Pharmacokinetics of disopyramide in patients with chronic renal failure. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 1983;8:85-92. - Nagura Y ea. Pharmacokinetics and optimum dose of disopyramide in patients with chronic renal failure. Nippon Jinzo Gakkai Shi 1991;33:539-43. - Burk M ea. Disopyramide kinetics in renal impairment: determinants of interindividual variability. Clin Pharmacol Ther 1983;34:331-40. - Registratiedossier (deel IB) Rythmodan capsules.
----------------	---