

Nierfunctie: flecaïne

602

Cl = klaring, Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratiesnelheid, Vd = verdelingsvolume, ke = eliminatiesnelheidsconstante

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Forland SC ea. Flecainide pharmacokinetics after multiple dosing in patients with impaired renal function. J Clin Pharmacol 1988;28:727-35	2	Significante verschillen in $t_{1/2}$, Cl plasma, AUC, Cmax en tmax flecaïne na orale toediening 1-malig (200 mg) en meermalig (1-2x dd 100 mg gedurende 7 dagen), bij 26 patiënten met Clcr 0-40 ml/min/m ² . $t_{1/2}$ (h): van 20,4 (1-malig) naar 37,8 (meermalig). Cl plasma (ml/min): van 391 naar 302. AUC (μg.h/l): van 9829 naar 7980. Cmax (μg/l): van 330 naar 687. tmax (h): van 3,3 naar 2,7. Weinig correlatie tussen Clcr en $t_{1/2}$ / Clcr en Cl flecaïne ($r^2 < 0,2$). Sterke correlatie tussen Clcr en Cl renaal bij meervoudige dosering ($r^2 = 0,785$).	Waarschijnlijk gedeeltelijk dezelfde patiënten als bij opm. 1. 'Single dose studies should not be used to determine dose requirements for patients with renal impairment.' Doseeradvies auteurs: normaal + verminderd zonder hemodialyse: 2 dd 100 mg hemodialyse: starten met 1 dd 100 mg of 2dd 50 mg Bij verminderde nierfunctie na 7 dagen spiegels bepalen.
ref. 2 Braun J ea. Pharmacokinetics of flecainide in patients with mild and moderate renal failure compared with patients with normal renal function. Eur J Clin Pharmacol 1987;31:711-4	3	Toename $t_{1/2}$ en afname renale excretie bij 8 patiënten met gem. Clcr 37,8 ml/min/1,73m ² (sd 21) vergeleken met 8 patiënten met normale nierfunctie na 1-malig 200 mg flecaïne oraal. $t_{1/2}$ (h): van 11,5 naar 19,9. renale excretie (% dosis uitgescheiden in 48 h urine): van 19,1 naar 12,8. Geen verandering in tmax en Cmax. Significante correlatie tussen Clcr / ke ($p < 0,05$) en Clcr / renale Cl ($p < 0,05$).	$t_{1/2}$ zeer variabel en significant gecorreleerd aan leeftijd. Groep patiënten met nierfunctiestoornissen was ouder.
ref. 3 Registratiedossier deel IB Flecainide tabletten 10-02-2004.	0	Sommige patiënten met ernstig verminderde nierfunctie hebben een zeer lage klaring en daardoor een verlengde $t_{1/2}$ (60-70 uur). Uitscheiding neemt af bij nierfalen.	Bij patiënten met Clcr ≤ 35 ml/min/1,73m ² is maximale begintdosering 100 mg/dag (of 2 dd 50 mg). Aanbevolen wordt regelmatig plasmaspiegels te bepalen. Afhankelijk van werking en tolerantie kan dosering na 6-7 dagen voorzichtig worden verhoogd. Fabrikant: IB is bewust voorzichtig omdat "het antiarrhythmica blijven". Raadt in ieder geval aan doseringen aan te passen op basis van spiegelbepalingen.
ref. 4 Forland SC ea. Oral flecainide pharmacokinetics in patients with impaired renal function. J Clin Pharmacol 1988;28:259-67.	2	Vd, tmax en Cmax flecaïne bij 21 patiënten met Clcr 0-41 ml/min/m ² vergelijkbaar met personen met normale r nierfunctie (waarden uit literatuur) na 1-malig 200 mg oraal. Gem. $t_{1/2}$ hoger, maar bij meeste patiënten vergelijkbaar met normaal. Afname Cl bij verminderde nierfunctie; correlatie tussen Clcr en renale Cl ($r = 0,85$). Vd niet beïnvloed door mate van nierfunctie.	Vanwege grote interindividuele variatie in $t_{1/2}$ is Clcr alleen niet geschikt om $t_{1/2}$ te voorspellen.

ref. 5 Williams AJ ea. Pharmacokinetics of flecainide acetate in patients with severe renal impairment. Clin Pharmacol Ther 1988;43:449-55	2	Geen verschil in absorptie en Vd bij 12 patiënten met Clcr 4,4-24,4 ml/min na 1-malig 2 mg/kg i.v. / 1-malig 150 mg oraal / meervoudig 1 of 2 dd 50 mg oraal in vergelijking met gezonde personen (waarden uit literatuur). Toename $t_{1/2}$, maar veel variatie en bij meeste patiënten geen verschil met normale waarden. Geen verschil AUC / $t_{1/2}$ tussen 1-malige en meervoudige toediening. Steady state concentraties bij meervoudige toediening na 6 dagen bereikt.	Doseeradvies auteurs: bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen beginnen met 1dd 100 mg of 2dd 50 mg.
---	---	--	---

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

Opmerkingen:

Clcr < 10 ml/min:

- Evers J ea. Unpredictability of flecainide plasma concentrations in patients with renal failure: relationship to side effects and sudden death? Ther Drug Monit 1994;16:349-51. Grote interindividuele variatie in plasmaconcentraties flecainide bij 5 patiënten met hemodialyse / CAPD na 2 dd 100 / 200 mg. Hoge plasmaconcentraties leken geassocieerd met ernstige bijwerkingen en dood.
- Bailie GR ea. Pharmacokinetics of flecainide in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Clin Pharm Ther 1988;13:121-4. CAPD CI van éénmalig 100 mg / 200 mg flecainide 2,2 ml/min. Percentage dosering verwijderd door CAPD 1.1%. Geen aanpassing dosering vereist.

	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 flecainide 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 flecainide wordt klinisch ingesteld onder controle van ECG en plasmaconcentratie. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders. Literatuur: - Forland SC ea. Flecainide pharmacokinetics after multiple dosing in patients with impaired renal function. J Clin Pharmacol 1988;28:727-35. - Braun J ea. Pharmacokinetics of flecainide in patients with mild and moderate renal failure compared with patients with normal renal function. Eur J Clin Pharmacol 1987;31:711-4. - Registratiedossier (deel IB) Flecainide tabletten.
----------------	--