

Nierfunctie: lorazepam

1524

Clcr = creatinineklaring

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Morrison G ea. Effect of renal impairment and hemodialysis on lorazepam kinetics. Clin Pharmacol Ther 1984;35:646-52.	3	Single-dose study: bij 10 patiënten (waarvan 6 met een gemiddelde Clcr van 22+/-4 ml/min en 4 dialysepatiënten) gaf een 1-malige orale of intraveneuze dosis geen langere $t_{1/2}$ van lorazepam in vergelijking met 6 personen met normale nierfunctie. $t_{1/2}$ glucuronidemetaboliet was wel langer naarmate de nierfunctie afnam. De metaboliet is dialyseerbaar. Multiple-dose study: resultaten na lorazepam 0.5 mg 3dd gedurende 5 dagen bij 4 personen met 13 ± 4 ml/min en 4 personen met normale nierfunctie waren zoals voorspeld op basis van de single-dose study.	"lorazepam glucuronide is pharmacologically inactive and apparently nontoxic even in high concentrations. Therefore, although the metabolite cumulates in patients with renal disease, it does not appear clinically important and does not necessitate reduction in the maintenance dosage of lorazepam."
ref. 2 Registratiedossier (deel IB) Temesta 6-12-2002.	1	In farmacokinetische studies met één enkele dosis werden geen significante veranderingen in absorptie, klaring of excretie waargenomen bij verschillende graden van nierinsufficiëntie (lichte stoornis tot volledig falen). Eliminatie van inactieve glucuronidemetaboliet was significant verminderd. In studie waarin lorazepam subchronisch werd toegediend aan 2 patiënten: verminderde eliminatie met verlengde $t_{1/2}$ gemeld. Hemodialyse had geen significant effect op farmacokinetiek van niet-gemetaboliseerd lorazepam, maar veroorzaakte wel substantiële klaring van inactieve glucuronide uit plasma.	Bij ouderen, verzwakten, patiënten met gestoorde nier- of leverfunctie: halvering van de dosis aanbevolen.

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

Opmerkingen:

Clcr < 10 ml/min:

- Verbeeck RK ea. Impaired elimination of lorazepam following subchronic administration in two patients with renal failure. Br J Clin Pharmac 1981;12:749-51. 2 Patiënten (Clcr < 5 ml/min) kregen verschillende doses lorazepam oraal. Na de eerste dosis was $t_{1/2}$ vergelijkbaar met de bekende $t_{1/2}$ bij gezonde personen, maar na de volgende dosis was dit al 50% hoger dan te verwachten op basis van de kinetiek van een 1-malige dosis.
- Verbeeck R ea. Biotransformation and excretion of lorazepam in patients with chronic renal failure. Br J Clin Pharmac 1976;3:1033-9. 11 Dialysepatiënten vertoonden na een 1-malige orale dosis lorazepam geen verschil in $t_{1/2}$ van lorazepam in vergelijking met 6 gezonde personen. Lorazepamglucuronide bereikte echter een hogere concentratie in de patiënten dan in de gezonde personen. Bovendien werd deze minder snel uitgescheiden. Hemodialyse heeft daarnaast geen duidelijk effect op $t_{1/2}$ van lorazepam.

Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Nee	-
			11 mei 2004

Raadpleegtekst	Besluit van de projectgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie van WINAp Geneesmiddelinformatie op 11-5-2004: bij creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van lorazepam niet nodig. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patiënt gebruik afwegen en dosering bepalen. In een studie met 10 patiënten (6 met Clcr 22 ml/min en 4 dialysepatiënten) die een 1-malige orale of intraveneuze dosis kregen was de $t_{1/2}$ van lorazepam niet langer in vergelijking met 6 personen met normale nierfunctie. De $t_{1/2}$ van de glucuronidemetaboliet was wel verlengd, deze metaboliet is echter inactief en niet-toxisch. De wijziging in kinetiek is daarom klinisch niet relevant. Literatuur: - Morrison G ea. Effect of renal impairment and hemodialysis on lorazepam kinetics. Clin Pharmacol Ther 1984;35:646-52. - Registratiedossier (deel IB) Temesta.
----------------	---