

Nierfunctie: sildenafil

1671

Clcr = creatinineklaring, CL/F = orale klaring

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref. 1 Muirhead GT ea. The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil citrate. Br J Clin Pharmacol 2002;53:21S-30S.	3	Significante toename Cmax en AUC sildenafil en metaboliet UK-103320, en significante afname Cl/F sildenafil bij 7 patiënten met Clcr < 30 ml/min in vergelijking met 17 patiënten (4 met Clcr 30-49, 5 met Clcr 50-80 en 8 met Clcr > 80) na 1-malig 50 mg sildenafil oraal. Geen significant verschil t½ sildenafil en UK-103320 tussen groepen. Significante correlatie tussen Clcr en Cl/F sildenafil; tussen Clcr en Cmax sildenafil en UK-103320 en tussen Clcr en AUC UK-103320. <u>sildenafil</u> Cmax (ng/ml): van 246 naar 256 resp. 288 resp. 464; AUC (ng/ml.h): van 756 naar 683 resp. 882 resp. 1519; Cl/F (ml/min): van 1102 naar 1220 resp. 945 resp. 549. <u>UK-103320</u> Cmax (ng/ml): van 87 naar 151 resp. 103 resp. 156; AUC (ng/ml.h): van 302 naar 684 resp. 525 resp. 907.	Mogelijke verklaring auteurs: bij patiënten met een verminderde nierfunctie circuleren endogene substanties, die metabole klaring van sildenafil inhiberen. 'Given that higher plasma concentrations may increase both efficacy and the incidence of adverse events, a starting dose of 25 mg should be considered in patients with severely compromised renal function.'
ref. 2 Registratiedossier (SPC) Viagra 14-9-1998.	1	Bij vrijwilligers met Clcr 30-80 ml/min was farmacokinetiek na 1-malig 50 mg niet veranderd. Bij vrijwilligers met Clcr < 30 ml/min was Cl sildenafil verminderd, wat leidde tot gem. toename van AUC en Cmax met resp. 100% en 88% in vergelijking met mensen met een normale nierfunctie. AUC en Cmax N-desmethylmetaboliet significant verhoogd met resp. 200% en 79% bij mensen met ernstige nierfunctiestoornissen in vergelijking met mensen met een normale nierfunctie.	Clcr 30-80 ml/min: geen aanpassingen Clcr < 30 ml/min: een dosering van 25 mg dient te worden overwogen. Gebaseerd op effectiviteit en tolerantie kan dosering worden verhoogd tot 50 mg en 100 mg. EPAR Scientific Discussion geeft geen aanvullende informatie. Waarden komen overeen met ref. 1. Aanvullende informatie fabrikant: aanbeveling voor Viagra en Revatio is eigenlijk hetzelfde; dosis bij verminderde nierfunctie kan worden verlaagd, afhankelijk van persoonlijke situatie, maar dit hoeft niet als het goed wordt verdragen.

ref. 3 Registratiedossier (SPC) Revatio (Rev. 4 11-10-06).	1	zie ref. 2	Bij patiënten met verminderde nierfunctie is aanpassing van de startdosering niet nodig, ook niet bij Clcr < 30 ml/min. Alleen als de behandeling niet goed wordt verdragen dient een vermindering van de dosering tot 20 mg 2 dd te worden overwogen. EPAR Scientific Discussion geeft geen aanvullende informatie. Waarden komen overeen met ref. 1.
---	---	------------	--

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

Opmerkingen:

Clcr < 10 ml/min

- Grossman EB ea. The pharmacokinetics and hemodynamics of sildenafil citrate in male hemodialysis patients. Kidney Int 2004;66:367-74. AUC, Cmax en t_{1/2} sildenafil en metaboliet UK 103320 bij 16 patiënten met hemodialyse vergelijkbaar met gezonde personen (waarden uit literatuur) na 1-malig 50 mg sildenafil oraal. Sildenafil toegediend 2 uur na hemodialyse. Sildenafil: AUC (ng.h/ml): 564; Cmax (ng/ml): 164; t_{1/2} (h): 3,38. Metaboliet UK 103320: AUC: 582; Cmax: 124; t_{1/2}: 6,31. Mogelijke verklaring auteurs: hemodialyse verwijdert endogene inhibitoren van metabolisme sildenafil, waardoor fkinetiek bij hemodialysepatienten lijkt op die bij patiënten met een normale nierfunctie.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Nee	-	21 november 2006

Raadpleegtekst	Besluit van de projectgroep Geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie van WINAp Geneesmiddelinformatie op 21-11-2006: bij creatinineklaring groter dan 10 ml/min is aanpassen van de dosis of het doseerinterval van sildenafil niet nodig. Bij creatinineklaring kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Bij verminderde nierfunctie nemen Cmax en AUC van sildenafil en de actieve metaboliet toe. Sildenafil wordt echter altijd gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Dit is bij een verminderde nierfunctie niet anders. Literatuur: - Muirhead GT ea. The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil citrate. Br J Clin Pharmacol 2002;53:21S-30S. - Registratiedossier (SPC) Viagra, Revatio.
----------------	---