

Nierfunctie: imipenem + cilastatine + relebactam

7566

Clcr = creatinineklaring, ESRD = end stage renal disease

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Bhagunde P ea. Impact of renal impairment and human organic anion transporter inhibition on pharmacokinetics, safety and tolerability of relebactam combined with imipenem and Cilastatin. Br J Clin Pharmacol. 2020;86:944–57.	3	Imipenem: ↑AUC 1.4x, 1.5x, 2.5x en 3.1x; Cilastatine: ↑AUC 1.6x, 1.9x, 5.6 en 13.8x Relebactam: ↑AUC 1.6x, 2.2x, 4.9x en 9.3x; Relebactam: ↑t _{1/2} 1.5x, 2.1x, 4.3x en 8.7x; Relebactam: afname CI met 39%, 54%, 80% en 89%; geen verandering Vd (alle drie stoffen) bij personen met eGFR 50-80 (n=6), 30-50 (n=6), 10-30 ml/min/1.73m ² (n=6) en ESRD (gift na de dialyse) vergeleken met gezonde personen met normale nierfunctie (n=4x6 per groep gematcht) die 1-malig imipenem/cilastatine/relebactam 250/250/125 mg i.v. kregen.	Auteurs: de resultaten ondersteunen het gebruik van een vaste dosiscombinatie van de 3 stoffen, vanwege de vergelijkbare farmacokinetische veranderingen bij verminderde nierfunctie. Open-label studie.
SPC + EPAR Recarbrio 26-02-20. Zelfde getallen als Bhagunde 2020.	2	Imipenem: ↑AUC 1.4x, 1.5x en 2.5x Cilastatine: ↑AUC 1.6x, 1.9x en 5.6x Relebactam: ↑AUC 1.6x, 2.2x en 4.9x Na 1-malige dosis imipenem/cilastatine/relebactam 250/250/125 mg, bij proefpersonen met Clcr 50-80 ml/min (n=6), Clcr 30-50 ml/min (n=6) en Clcr < 30 ml/min (n=6) vergeleken met gezonde proefpersonen met normale nierfunctie (n=24). Voorspelde verhoging blootstelling bij ernstig verminderde nierfunctie op basis van simulatie popPK-model was voor relebactam vergelijkbaar met uitkomst studie maar voor imipenem was de voorspelde blootstelling 5.2x verhoogd tov 2.5x in de studie.	Aanbevolen dosering bij patiënten met verminderde nierfunctie Clcr 60-90 ml/min: 400/400/200 mg om de 6 uur Clcr 30-59 ml/min: 300/300/150 mg om de 6 uur Clcr 15-29 ml/min: 200/200/100 mg om de 6 uur Clcr < 15 ml/min: gecontraïndiceerd, tenzij op hemodialyse. Dan 200/200/100 elke 6 uur, toedienen na de dialyse. Clcr berekend met behulp van de Cockcroft-Gault-formule.

Overig	Opmerkingen
Bhagunde P ea. Population Pharmacokinetic Analysis for Imipenem-Relebactam in Healthy Volunteers and Patients With Bacterial Infections. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019;8:748-758.	PK-model gemaakt op basis van spiegels van patiënten (n=623) en gezonde vrijwilligers (n=231) uit verschillende eerdere studies. Deze personen kregen imipenem/cilastatine in verschillende doseringen. Auteurs: Creatinine clearance was the covariate associated with the largest effect on exposure followed by weight and health status. A greater than 90% probability of achieving the imipenem/relebactam efficacy target criteria was calculated for the proposed imipenem/relebactam doses of 500/250 mg in normal patients and 400/200 mg, 300/150 mg, and 200/100 mg for mild, moderate, and severe renal impairment, respectively.

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

Opmerkingen:

- Zie risicoanalyse bewaking Nierfunctie: imipenem/cilastatine voor de onderbouwing voor dosisaanpassing bij imipenem/cilastatine.
- Werkgroep 13-6-2022: advies bij combinatie met relebactam analoog aan advies imipenem/cilastatine. Bij $\text{Clcr} < 10 \text{ ml/min}$ voorlopig gebruik vermijden, in afwachting van meer gegevens over toxiciteit relebactam,

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	13 juni 2022