

Ciclosporine + CYP3A4-remmers

MFB 390A

Azolen

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kwan JT. Lancet 1987;2:282.	ciclosporine + itraconazol	niertransplantatiepatient: toename dalspiegel van 376 naar 850 ng/ml en serumcreatinine van 116 naar 159 umol/l tijdens itraconazol	1D
Trenk D. Lancet 1987;2:1335-6.	ciclosporine + itraconazol	harttransplantatiepatient: toename dalspiegel van 675 naar 849 ng/ml op dag 2 en 945 ng/ml op dag 3 na start itra, serumcreatinine ongewijzigd; dosis ciclo verlaagd; herstel 'dose normalised' dalspiegel (bloedspiegel/dagdosis) pas >4 weken na staken itra	1D
Kramer MR. Ann Intern Med 1990;113:327-9.	ciclosporine + itraconazol	7 transplantatiepatienten (4 hartlong, 2 hart, 1 long): toename dalspiegel direct na start itraconazol, toename serumcreatinine bij 6 van 7 pat; bij 1 patient duurde herstel tot 4 weken na staken itra	1D
Horton CM. J Heart Lung Transplant 1992;11:1127-32.	ciclosporine + ketoconazol	harttransplantatiepatient: toename ciclosporine-spiegel van 132 naar 599 ng/ml, 13 dagen na start ketoconazol; ciclosporinedosis verlaagd	1D
Keoght A. N Engl J Med 1995;333:628-33.	ciclosporine + ketoconazol	23 harttransplantatiepatienten: dosisreductie van gem. 62% resp. 80% 1 week resp. 1 jaar na start keto 200 mg/dag.	3D
Sorenson AL. Transplant Proc 1994;26:2822.	ciclosporine + ketoconazol	toename AUC ciclo gem. 308% (range 149-474%) bij inname 400 mg keto 2 uur voor ciclo bij 16 niertr.pat.; afname klaring ciclo 33%	3D
Shepard JH. Clin Pharm 1986;5:468.	ciclosporine + ketoconazol	niertr.patient: toename spiegel van 52 naar 110 ng/ml op dag 2 en 220 ng/ml op dag 4 na start keto, idem serumcreatinine van 1.3 naar 1.9 resp. 2.3 mg/dl	1D
Koselj M. Transplant Proc 1994;26:2823-4.	ciclosporine + ketoconazol / itraconazol	2 niertransplantatiepatienten: - ketoconazol: toename ciclosporinespiegel van 84 naar 1309 ug/l 9 dagen na start ketoconazol - itraconazol: reductie ciclosporine dagdosis van 200 naar 180 mg nodig	1D 1D
First MR. Lancet 1989;2:1198-201.	ciclosporine + ketoconazol	18 niertr.patienten: dosisreductie van gem. 451 naar 106 mg/dag (77%) met behoud van therapeutische dalspiegels binnen 1 maand na start keto 200 mg/dag; Cmax ciclo werd vrijwel gehalveerd; geen wijziging in nier/leverfunctie	3D
Romero AJ. Clin Pharmacol Ther 2002;71:226-34.	ciclosporine + voriconazol	toename AUC ciclosporine 1.7x	3D
Sugar AM. Ann Intern Med 1989;110:844.	ciclosporine + fluconazol	verdubbeling ciclosporinespiegel 6 dagen na start fluconazol	1D
Torregrosa V. Nephron 1992;60:125-6.	ciclosporine + fluconazol	3 casus: toename spiegel na start fluconazol	1D
Canafax DM. Transplantation 1991;51:1014-8.	ciclosporine + fluconazol	16 niertransplantatiepatienten: toename dalspiegel van 27 naar 58 ng/ml en AUC van 2167 naar 3989 ng.h/ml, afname klaring 55% door fluconazol 200 mg/dag 2 weken	3D
López-Gil JA. Ann Pharmacother 1993;27:427-30.	ciclosporine + fluconazol	scherpe toename ciclosporinedalspiegel bij fluconazol 300 mg/dag, niet bij 100 mg/dag (1 nierpatient); bij 4 beenmergtr.patienten deed 100 mg/dag weinig	1D
Collignon P. Lancet 1989;1:1262.	ciclosporine + fluconazol	niertr.patient: toename serumcreatinine van 251 naar 400 mmol/l binnen 1 week na start flunazol 200 mg om de dag; kleine dosisverlaging ciclo en halvering fluconazol gaf verbetering.	1D

Koselj M. Transplant Proc 1994;26:2823-4.	ciclosporine + fluconazol	2 niertransplantatiepatienten: - fluconazol iv: dosisreductie ciclosporine van 160 naar 120 mg na 9 dagen en naar 90 mg na 16 dagen - fluconazol iv: dosisreductie ciclosporine van 200 naar 180 mg	1D 1D
EPAR Noxafil	ciclosporine + posaconazol	posaconazol 200 mg 1dd bij 4 patiënten (harttransplantatie): toename ciclosporinespiegel, zodat dosisreductie van 14-29% bij 3 van 4 patiënten nodig was. Op basis van extrapolatie stijgt bij posaconazol 400 mg 1dd de AUC van ciclosporine waarschijnlijk met factor 1.5-2. Nefrotoxiciteit is gemeld bij klinische studies naar werkzaamheid.	2D

Overig	Stof	Effect
SPC Neoral	ciclosporine	ketoconazol verhoogt de ciclosporinespiegel; bij voorkeur combinatie vermijden anders controle.
SPC VFend	voriconazol	toename ciclosporine Cmax 13%, AUC 70%; dosis ciclo halveren en spiegel controleren.
SPC Noxafil	posaconazol	monitor de ciclosporinespiegel bij combinatie en pas zo nodig de dosering van ciclosporine aan.
Nováková I. Lancet 1987;2(8564):920-1.	ciclosporine + itraconazol	geen wijziging in spiegel/serumcreatinine door itraconazol 200 mg/dag bij 14 beenmergtransplantatiepatienten
Ehninger G. Lancet 1989;2:104-5.	ciclosporine + fluconazol	ingezonden brief nav Collingon 1989: bij 10 beenmergtransplantatiepatienten gaf fluconazol 10 mg/dag geen wijziging in dal/piekspiegels of AUC ciclosporine.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 2-12-2019: bij fluconazol 150 mg 1-malig of 150 mg 1x per week is geen actie nodig.
Hansten top 100: fluconazol 100 mg/dag geeft weinig CYP3A4-remming; bij 200-400 mg/dag is dit meer.

WFG 7-2-06: posaconazol toevoegen.

WFG december 2002: voriconazol koppelen.

Projectgroep 2002: actie moet standaard zijn 'overleg met voorschrijver ciclosporine', ook bij zoeken naar een alternatief macrolide overleggen, idem bij reuma etc. Dus transplantatie op zich is geen risicogroep.

Posaconazol: geen aanvullende lit in PubMed.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019

Ciclosporine + CYP3A4-remmers

B

Clarithromycine, erytromycine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Sketris IS. Pharmacotherapy. 1996;16:301-5.	ciclosporine + claritromycine	niertransplantatiepatient: toename AUC (2-voudig), tmax en Cmax; halvering orale klaring	1D
Sádaba B. J Antimicrob Chemother 1998;42:393-5.	ciclosporine + claritromycine	4 lever- en 2 harttransplantatiepatienten: 2-4 dagen na start claritromycine werd ciclosporinespiegel supra-therapeutisch, gem. benodigde dosisverlaging 33%; 4-5 dagen na staken clari moest dosis weer verhoogd	3D
Neu HC. J Antimicrob Chemother 1991;27:1-9.	ciclosporine + claritromycine	3 niertransplantatiepatienten: 2-3 voudige toename ciclo-spiegel direct of paar dagen na start claritro	1D
Koselj M. Transplant Proc 1994;26:2823-4.	ciclosporine + erytromycine	bij 3 niertransplantatiepatienten moest de dagdosis ciclo worden verlaagd om een therapeutische spiegel te handhaven (van 190 naar 120 mg, van 200 naar 120 mg en van 260 naar 140 mg)	3D
Freeman DJ. Br J Clin Pharmacol 1987;23:776-8.	ciclosporine + erytromycine	verdubbeling Cmax en AUC ciclosporine, halvering schijnbare klaring maar weinig wijziging in t1/2 (vrijw)	3D
Kohan DE. N Engl J Med 1986;314:448.	ciclosporine + erytromycine	niertransplantatiepatient: toename ciclosporinedal- spiegel van gem. 180 naar 498 ng/ml en matige toename serumcreatinine; dosis ciclo verlaagd en erytromycine gestaakt; jaar later wederom toename spiegel van 147 naar 474 ng/ml na start erytromycine	2D
Kessler M. Eur J Clin Pharmacol 1986;30:633-4. + Wadhwa NK. Ther Drug Monit 1987;9:123- 5.	ciclosporine + erytromycine	casus: toename spiegel en/of AUC ciclosporine	1D

Overig	Stof	Effect
SPC Neoral	ciclosporine + macroliden	macroliden 'waaronder erytromycine' verhogen de ciclosporinespiegel; bij voorkeur combinatie vermijden anders controle.
Ljutić D. Nephron 1995;70:130.	ciclosporine + azitromycine	toename ciclosporinespiegel van 27 naar 149 ng/ml 2 dagen na start azi en herstel na staken azitromycine → Projectgroep 24-9-2002: zeer beknopte beschrijving casus; azitromycine NIET koppelen. GIC 2015: azitromycine wel gekoppeld, zie 0343c.
Billaud EM. Clin Pharmacokinet 1990;19:499-502.	ciclosporine + roxitromycine	roxitromycine 150 mg 2dd: toename ciclosporine-spiegel met 25 resp. 43% na 1 resp. 4 uur na inname; 8 harttrans- plantatiepatienten, 'niet significant'; creatininespiegel stabiel → Projectgroep 24-9-2002: roxitromycine NIET koppelen.

Opmerkingen

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

Beslissing WG IA	Interactie	Actie	Datum
	als A		

Ciclosporine + CYP3A4-remmers

C

Azitromycine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bachmann K. Pharmacol Res 2003;47:549-54.	ciclosporine + azitromycine	toename Cmax ciclosporine 19% (van 845 naar 1010 ng/ml) en AUC 7% (van 6190 naar 6600 ng/ml) door azitromycine. Regime: dag 1-2 placebo, dag 3-5 azitromycine 250 mg 2dd, metingen op dag 2 en 5; 8 stabiele niertransplantatiepatiënten ingesteld op ciclosporine. Auteurs: geen doseringsaanpassing of extra monitoring ciclosporine nodig bij 3 dagen azitromycine gebruik; vermoedelijk mechanisme via P-gp.	3D
Page RL. Pharmacotherapy 2001;21:1436-43.	ciclosporine + azitromycine	niertransplantatiepatient (42) al 9 jaar stabiel op ciclosporine (100 mg 2dd, dalspiegels 150-200 ng/ml) en azathioprine, krijgt opname ziekenhuis ivm pneumonie, dalspiegel 178 ng/ml. Start ceftriaxon iv en azitromycine 500 mg 1dd iv. Dag 3: dalspiegel 400 ng/ml (=toename factor 2.2), dosering ciclosporine verlaagd met 50%. Dalspiegel dag 6 en 9: 181 ng/ml en 175 ng/ml; dag 9: stop azitromycine. Dag 13 dalspiegel 76 ng/ml, dosering ciclosporine weer verhoogd naar 100 mg 2dd. Dag 16 dalspiegel 170 ng/ml. Dag 17: stop ceftriaxon. Dag 19 dalspiegel 177 ng/ml. Drie weken later dalspiegel 175 ng/ml. Auteurs: waarschijnlijk inhibitie P-gp door azitromycine. Naranjo-score 5 "probable adverse drug reaction". Advies: bij combinatie vaker ciclosporinespiegel controleren. Volgens auteurs had fabrikant Pfizer in 2000 5 meldingen van mogelijke interactie met azitromycine ontvangen variërend van tinnitus, verhoogd bloed urea nitrogen en serumcreatinine, leukopenie, infuus gerelateerde pijn bij toediening azitromycine en een casus met verhoogde ciclosporinespiegel (=Ljutic 1995).	2D
Ljutic D Nephron 1995;70:130. (Letter to the editor)	ciclosporine + azitromycine	niertransplantatiepatient (44) al 5 jaar stabiel op ciclosporine (2 mg/kg/dag, dalspiegel 27 ng/ml 2 maanden voor opname) en azathioprine, en stabiele nierfunctie, krijgt opname ziekenhuis ivm pneumonie. Azitromycine gestart, dag 1 500 mg, dag 2 t/m 5 250 mg. Toename ciclosporinespiegel 2 dagen na start azitromycine, op dag 3 149 ng/ml (=toename factor 5.5), dag 6 66 ng/ml, dag 10 45 ng/ml, dag 20 50 ng/ml en dag 30 28 ng/ml. Auteurs: azitromycine toevoegen op lijst mogelijke interacties met ciclosporine. Commentaar van Gómez 1996 (tabel Overig) op deze casus: ciclosporinespiegel 2 maanden voor opname gemeten, mogelijk al hoger bij opname. Daarnaast hield toename spiegel aan 20 dagen na start azitromycine, niet logisch.	2D

SPC Zithromax + generieken	ciclosporine + azitromycine	toename Cmax en AUC ciclosporine bij combinatie met azitromycine in farmacokinetische studie met gezonde vrijwilligers. Regime: 3 dagen azitromycine 500 mg/dag , daarna enkele dosis ciclosporine 10 mg/kg. Voorzichtigheid geboden bij combinatie met ciclosporine; monitor ciclosporinespiegels. GIC: gaat waarschijnlijk over studie Bachmann 2003.	1D
SPC Neoral + generieken	ciclosporine + azitromycine	azitromycine verhoogt de ciclosporinespiegels met ongeveer 20%.	1D

Overig	Stof	Effect
Palomar R. Nephron 1998;79:101-2. (Letter to the editor)	ciclosporine + azitromycine	geen significante toename ciclosporinespiegels en geen wijziging serumcreatinine tijdens azitromycine. Regime: azitromycine 500 mg eenmalig gevolgd door 250 mg 2dd gedurende 2 dagen; 10 niertransplantatiepatiënten met tandvleeshyperplasie. → GIC: niet duidelijk wanneer spiegels gemeten die in de tabel staan, er staat: 'na' azitromycine therapie. Minimale studiebeschrijving, ook niet duidelijk hoe oud spiegelmetering van vóór de azitromycine behandeling is.
Bubic-Filipi L. Nephrol Dial Transplant 1998;13:A276. <i>Niet in bezit GIC</i>	ciclosporine + azitromycine	omschrijving vlg Stockley: geen bewijs voor klinisch relevante interactie bij gebruik azitromycine voor luchtweginfecties.
Bottorff M. Clin Pharmacol Ther 1997;56:224. <i>Niet in bezit GIC</i>	ciclosporine + azitromycine	omschrijving vlg Stockley: geen verandering ciclosporinespiegels door azitromycine. Regime: ciclosporine 3.75 mg/kg-7.5 mg/kg zonder of met azitromycine, dag 1 azitromycine 500 mg, dag 2-5 250 mg, 8 gezonde personen
Gomez E. Nephron 1996;73:724. (Letter to the editor)	ciclosporine + azitromycine	geen verandering ciclosporinespiegels 7 dagen na start 3-daagse azitromycinekuur (500 mg/dag) bij 6 niertransplantatiepatiënten op ciclosporine. Spiegels werden gemeten 1 dag voor start kuur en 7 dagen erna. Auteur: meer onderzoek nodig voor azitromycine op lijst met potentiële ciclosporine-interacties. Auteur heeft commentaar op Ljutic 1995, zie tabel Onderbouwend.

Opmerkingen

WFG 12-5-15: discussie over actie Ja of Nee met azitromycine. Wat is er bekend: 2 casus met ↑ciclosporine 2-5x zonder symptomen bij niertransplantatiepatiënten / 1 studie met ↑ciclosporine 7-19% / 2 studies zonder ↑ciclosporine / Beide stoffen al lang in de handel en dan 'slechts' 2 casus / Ciclosporine wordt toch al gemonitord bij transplantatie. Voor actie Ja pleit dat het kwetsbare patiënten betreft.

Hansten: niets, noemt wel bij ciclosporine + josamycine/roxitromycine dat het onwaarschijnlijk is dat azitromycine een interactie heeft met ciclosporine.

Stockley: meeste literatuur indiceert dat azitromycine geen effect heeft op de ciclosporinespiegel, sommige auteurs adviseren extra controle ciclosporinespiegel. Houd de case-reports in het achterhoofd indien een onverklaarbare toename in de ciclosporinespiegel wordt gezien bij combinatie met azitromycine.

PubMed: niets op roxitromycine.

Clarithromycine en erytromycine zijn al gekoppeld aan IA met CYP3A4-remmers.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 mei 2015

Ciclosporine + CYP3A4-remmers

D

Calciumantagonisten

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Pochet JM. Lancet 1986;1:979.	ciclosporine + diltiazem	niertransplantatiepatiënt: toename serumcreatinine van 123 naar 141 umol/l en toename ciclosporine-dalspiegel binnen 3 dagen na start diltiazem 60 mg 3dd. Na staken is ciclosporine geherstart en 2 maanden later diltiazem: opnieuw toename serumcreatinine en ciclosporinedalspiegel	2D
Griño JM. Lancet 1986;1:1387.	ciclosporine + diltiazem	niertransplantatiepatiënt: toename ciclosporine-spiegel van 290 naar 1000 ng/ml 4 dagen na start diltiazem 240 mg/dag; na staken diltiazem toename ciclosporineklaring	1D
Sabaté I. Transplant Proc 1989;21:1460-1.	ciclosporine + diltiazem	6 niertransplantatiepatiënten: tmax C. iets later; toename AUC C. 45.5% en van AUC C.+metaboliet 75.8%; afname klaring	3D
Jones TE. Br J Clin Pharmacol 1997;44:499-504.	ciclosporine + diltiazem	toename AUC ciclosporine bij diltiazemdoses 10-90 mg; (studie naar toepassing diltiazem om dosis ciclosporine te verlagen)	3D
Lindholm A. Lancet 1987;1:1262-3.	ciclosporine + verapamil	5 niertransplantatiepatiënten: toename ciclosporinespiegel binnen week na start verapamil	3D
Robson RA. Br J Clin Pharmacol 1988;25:402-3.	ciclosporine + verapamil	niertransplantatiepatiënt: toename ciclosporine-spiegel van 350 naar 1054 ug/l 1 week na start verapamil	1D
Sketris IS. Ann Pharmacother 1994;28:1227-31.	ciclosporine + verapamil	geen afname klaring ciclosporine, maar wel bleek een lagere dosis ciclosporine mogelijk tov controlegroep	3D
Bourbigot B. Lancet 1986;1:1447. + Kessler M. Eur J Clin Pharmacol 1989;36:637-8.	ciclosporine + nicardipine	retrospectief: toename ciclosporine(dal)spiegel, lagere dosis ciclosporine mogelijk	3D
Todd P. Br J Dermatol 1989;121:820.	ciclosporine + nicardipine	psoriasispatiënt: toename ciclosporinespiegel met bijna 100% na start nicardipine	1D

Ontkrachtend	Stof	Effect
Sketris IS. Ann Pharmacother 1994;28:1227-31. + Vasquez EM. Transplantation 1995;60:885-7.	ciclosporine + nifedipine	geen afname klaring ciclosporine bij 37 niertransplantatie-patiënten. Retrospectieve analyse van hypertensieve niertransplantatie-patiënten die gedurende minstens 1 jaar nifedipine kregen, bleek nifedipine geen invloed te hebben op het ciclosporine metabolisme, vergeleken met 33 patiënten die een ander antihypertensivum kregen, geen calciumantagonist. → Projectgroep: nifedipine NIET koppelen.

Overig	Stof	Effect
SPC Neoral	ciclosporine	sommige calciumantagonisten zoals diltiazem, nicardipine en verapamil verhogen de ciclosporinespiegel; bij voorkeur combinatie vermijden anders controle.

Opmerkingen

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

Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A	

Ciclosporine + CYP3A4-remmers

Amiodaron, danazol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Preuner JG. Transplant Proc 1998;30:3943-4.	ciclosporine + amiodaron	hogere spiegels metabolieten ciclosporine bij patiënten die amiodaron hebben gebruikt tov patiënten die voorafgaand geen amiodaron hebben gebruikt. Spiegels 7-28 dagen na transplantatie: 1210 vs 650 ng/ml. Bij 2 patiënten hield het effect op ciclosporine 4-5 weken aan. Hoewel amiodaron was gestopt werd in deze periode een 2.6-3.4-voudige stijging van de spiegels van amiodaron en de desethylmetaboliet gezien. Dit ging bij 1 patiënt gepaard met longtoxiciteit.	2D
Nicolau DP. J Heart Lung Transplant 1992;11:564-8.	ciclosporine + amiodaron	afname ciclosporineklaring met >50% kort na start amiodaron bij man (47) sinds 303 dagen op stabiele dosering ciclosporine vanwege harttransplantatie. Verlaging ciclosporinedosering nodig met factor 2.5. Afname klaring vooral in begin, met nadir op dag 16; daarna weer langzame toename ciclosporineklaring. Na staken amiodaron ciclosporineklaring weer snel op uitgangswaarde. Auteurs: snelle herstel na staken amiodaron is lastig te verklaren, omdat amiodaron langzaam uit serum en weefsel wordt geëlimineerd.	1D
Mamprin F. Am Heart J 1992;123:1725-6.	ciclosporine + amiodaron	toename ciclosporinespiegel van 248 naar 325 ng/ml (1.3x) bij 8 hart/hartlong transplantatiepatiënten na toevoegen amiodaron, ondanks verlagen ciclosporine van 6.2 naar 3.5 mg/kg/dag.	2D
Chitwood KK. Ann Pharmacother 1993;27:569-71.	ciclosporine + amiodaron	toename ciclosporinespiegel van 114-134 naar 265 ng/ml 3 dagen na start amiodaron bij een vrouw (63) sinds 42 dagen op ciclosporine vanwege niertransplantatie. Geen tekenen van toxiciteit, nierfunctie bleef stabiel. Na verlagen ciclosporine van 500 mg naar 360 mg per dag spiegels binnen gewenste range (125 ng/ml).	1D
Egami J. J Am Coll Cardiol 1993;21:141A. <i>abstract 1993</i>	ciclosporine + amiodaron	toename ciclosporinespiegel van 440 naar 480, ondanks verlagen ciclosporinedosering van 8.5 naar 7.4 mg/kg/dag, binnen 1 week na start amiodaron bij 11 patiënten op ciclosporine vanwege hartlongtransplantatie; toename serumcreatinine van 157 naar 216 μ mol/l. → GIC: in de tabel wordt bij 'ciclosporinedosis/kg/dag' geen eenheid vermeld. Wij gaan uit van mg/kg/dag. Er wordt ook geen eenheid aangegeven voor de ciclosporinespiegel.	0D
Ross WB. Lancet 1986;1:330.	ciclosporine + danazol	toename ciclosporinespiegel van 324 naar 859 μ mol/l + serumcreatinine 142 naar 250 μ mol/l 13 dagen na start danazol; ook na dosisreductie en vervolgens vervanging door norethisteron bleef de ciclosporinespiegel hoog, serumcreat daalde; na staken norethisteron daalde de ciclosporinespiegels	1D
Koneru B. Transplantation 1988;45:1001. + Blatt J. J Pediatr Hematol Oncol 1996;18:95.	ciclosporine + danazol	toename ciclosporinespiegel enkele dagen na start danazol	1D

Overig	Stof	Effect
SPC Cordarone	ciclosporine + amiodaron	plasma'spiegel van ciclosporine kan stijgen. Zo nodig dosis ciclosporine aanpassen
SPC Neoral	ciclosporine + amiodaron / danazol	amiodaron genoemd als middel dat ciclosporinespiegel kan verhogen danazol niet genoemd

Opmerkingen

WFG 13-5-08: amiodaron koppelen.

Stockley (amiodaron): "An established and clinically important interaction."

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		