

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kieu V. Transpl Infect Dis 2019;21:e13007. niet in bezit	tacrolimus + isavuconazol	abstract: the mean C/D ratio increased from baseline by 1.42-fold for tacrolimus during week 1 (P = 0.002) and up to 1.56-fold for sirolimus during week 2 (P = 0.02). For the remaining timepoints, tacrolimus and sirolimus C/D ratios were not statistically significantly different from baseline. Methods: retrospective, single-center, single-arm study in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT) patients who received at least 10 days of combination therapy with isavuconazole and tacrolimus (n=22) and/or sirolimus (n=20) was conducted. Tacrolimus and sirolimus trough serum concentrations were measured up to twice weekly for up to 4 weeks. Conclusion: In alloHSCT patients, modest increases in tacrolimus and sirolimus C/D ratios from baseline were observed within the first 2 weeks after initiation of isavuconazole.	0C
Monforte A. Microbiol Spectr 2022;10:e0178421. SOTR: solid organ transplant recipients	tacrolimus + isavuconazol	- mean tacrolimus dose decrease was 30% after starting ISA; the dose was changed during the first 14 days of treatment in 40 SOTR (85%), a median decrease of 2 mg was observed over this period (30% mean dose decrease). After discontinuation of ISA, tacrolimus dose was increased in 24 (50%) SOTR within 14 days, with a median dose increment of 1 mg (a 20% mean dose increase). Methods: 53 SOTR (majority lung transplant, 45%) who received ISA for treatment of a fungal infection (FI) were included; median duration of treatment was 81 days; follow up to 3 months after treatment.	2C
Rivosecchi RM. Antimicrob Agents Chemother 2017;61:e00970-17.	tacrolimus + isavuconazol	The median daily tacrolimus doses on and off ISA were 6 resp. 8 mg; the corresponding median tacrolimus levels were 11 resp. 9 ug/ml. A 1.3-fold decrease in tacrolimus daily dose was required to maintain desired tacrolimus levels. Overall, the median tacrolimus C/D was higher on ISA than off (125 resp. 120 ng/ml per mg/kg). On a per-patient basis, tacrolimus C/D was reduced by a mean of 13% after ISA discontinuation. Liver transplant recipients experienced the largest per-patient tacrolimus C/D reduction (36% vs 8% in heart vs 3% in lung vs 1% in kidney recipients). Differences in tacrolimus C/D were not evident between SOT groups off ISA. Methods: retrospective study, 55 organ transplant recipients who were initiated on ISA prophylaxis for ≥21 days. Conclusions: 1) ISA was associated with small but significant increases in tacrolimus levels among SOT recipients 2) there was marked interpatient variability in tacrolimus levels 3) the interaction between ISA and tacrolimus was more prominent among liver transplant patients than among other SOT recipients.	2C
Groll AH. Clin Pharmacol Drug Dev 2017;6:76-85. doi: 10.1002/cpdd.284.	tacrolimus + isavuconazol	↑AUC tacrolimus 2.25x (313→695 ng*h/ml) en Cmax 1.42x (26.7→37.1 ng/ml) Regime: 1-malig tacrolimus 5 mg, alleen of in combinatie met isavuconazol 200 mg 3dd 2 dagen en daarna 200 mg 1dd; 24 gezonde vrijwilligers	3A

Billaud EM. Br J Clin Pharmacol 1998;46:271-2.	tacrolimus + itraconazol	lever+longtransplantatiepatiënt op itraconazol had hoge C _{min} (40 ng/ml) bij relatief lage dosis tacro; dosis verder verlaagd naar 0.02 mg/kg 2dd voor C _{min} < 20 ng/ml; na staken itraconazol moest de dosis verhoogd naar 0.08 mg/kg 2dd om C _{min} van 8 ng/ml te handhaven; - retrospectief: ratio concentratie-dosis van 6x groter	1C
Furlan V. Transplant Proc 1998;30:187-8.	tacrolimus + itraconazol	hart-longtransplantatiepatiënt: toename C _{min} tacro van 16 naar 57 ng/ml na start itra; tevens toename serumcreatinine maar comedicaatie amfotericine, herstel na staken amfo; patiënt overleden na allerlei complicaties.	1C
Capone D. Ann Pharmacother 1999;33:1124-5.	tacrolimus + itraconazol	niertransplantatiepatiënt: toename C _{min} tacro van 12 naar 21 ng/ml op dag 2 na start itra, dosis tacro verlaagd van 6 mg naar 3 mg/dag; 4 dagen na staken itra dosis tacro worden verhoogd	1C
Macías MO. Ann Pharmacother. 2000;34:536.	tacrolimus + itraconazol	niertransplantatiepatiënt, op itraconazol: start tacro 3mg 2dd gaf hoge C _{min} , dosis tacro verlaagd naar uiteindelijk 1 mg 2dd, C _{min} 13 ng/ml; na staken itra (na 58 dagen) moest dosis tacro worden verhoogd naar 4 mg 2dd om C _{min} te handhaven	1C
Floren LC. Clin Pharmacol Ther 1997;62:41-9.	tacrolimus + ketoconazol	toename biol.beschikbaarheid tacro van 14 naar 30%, afname orale klaring 65%; weinig effect op klaring bij vrijwilligers	3C
Osowski CL. Transplantation 1996;61:1268-72.	tacrolimus + fluconazol	21 beenmergtransplantatiepatiënten: fluconazol iv 400 mg/dag: toename steady-state van 18.2 naar 21.2 ng/ml (16%), afname klaring van 1.28 naar 1.10 ml/min/kg (16%); "klinisch onbelangrijk"	3A
Mañez R. Transplantation 1994;57:1521-3.	tacrolimus + fluconazol	20 transplantatiepatiënten: toename C _{min} tacro 1.4x op dag 1 na start fluconazol 100 mg/dag en 3.1x bij 200 mg/dag; dosisreductie tacro met 56% bleek mogelijk; 3x acute nierfunctiestoornis, 2x wijziging in 'mental status'	3C
Assan R. Diabete Metab 1994;20:49-52.	tacrolimus + fluconazol	levertransplantatiepatiënt: toename serumcreatinine van 'normaal' naar 214 umol/l 4 dagen na start fluco, herstel na staken. NB. Hansten noemt een <i>rechallenge</i> met hogere dosis fluconazol, maar in het artikel wordt <i>ketoconazol</i> 400 mg/dag 8 dagen gegeven!	1C
Imamura CK. J Clin Pharmacol 2016;56:408-13. doi: 10.1002/jcph.605. EM extensive metabolizers IM intermediate metabolizers PM poor metabolizers	tacrolimus + voriconazol	↑AUC en C _{max} tacrolimus bij elk CYP2C19-genotype AUC ratio met:zonder voriconazol -EM 4.4 (389.5 vs 88.3 ng*h/ml) -IM 5.0 (540.6 vs 108.2 ng*h/ml) -PM 6.0 (570.5 vs 94.8 ng*h/ml) Regime: tacrolimus 3 mg 1-malig alleen of met voriconazol 200 mg 2dd bij steady state; 18 gezonde vrijwilligers, 6 van elk CYP2C19 genotype. Auteurs: AUC ₀₋₁₂ voriconazol in IMs en PMs waren sign. hoger dan bij EMs. Daardoor was AUC ₀₋₂₄ tacrolimus icm voriconazol ook sign hoger in IMs en PMs dan bij EMs. Dit toont aan dat CYP2C19 genotypes invloed hebben op AUC tacrolimus bij combinatie met voriconazol, ook al is tacrolimus vooral substraat voor CYP3A.	3A

<p>Vanhove T. Am J Transplant. 2017;17:2372-80. doi: 10.1111/ajt.14232.</p> <p>C/D = dose-corrected trough concentrations</p>	<p>tacrolimus + voriconazol/ posaconazol</p>	<p>retrospective analysis of 126 solid organ recipients (95 lung, 31 kidney) co-treated with tacrolimus and voriconazole (n = 100) or posaconazole (n = 26). Patients were genotyped for relevant polymorphisms in CYP3A4, CYP3A5, MDR1, CYP2C19, POR, and UGT1A4.</p> <p>Tacrolimus C/D increased by a factor 5.0 ± 2.7 for voriconazole and 4.4 ± 2.6 for posaconazole, suggesting that a 66% dose reduction is insufficient for the majority of patients.</p> <p>Change in C/D was blunted in CYP3A5 expressors (estimated effect: -43%) and affected by hematocrit (+8% per %), baseline C/D (-14% per 100% increase), and age (+1%). However, the final model explained only 22% of interindividual variability in C/D change. In conclusion, CYP3A5 genotype and several clinical variables were identified as modulators of the tacrolimus-azole interaction, but these did not permit accurate predictions in individual patients.</p>	<p>2A</p>
<p>SPC VFend</p>	<p>tacrolimus + voriconazol</p>	<p>toename tacrolimus Cmax 117%, AUC 221%; dosis tacro verlagen en spiegel controleren.</p>	<p>2A</p>
<p>SPC Noxafil EPAR Noxafil</p>	<p>tacrolimus + posaconazol</p>	<p>toename tacrolimus Cmax en AUC met 121% resp. 358%</p> <p>toename tacrolimus Cmax en AUC met 221% resp. 458% na 1-malige dosis tacrolimus (0.05 mg/kg) op dag 1 en 14; toename t1/2 met 7 uur, Cl/F daalt met 80%.</p> <p>GIC: EPAR vs SPC: "increases in AUC of 458%" vs "AUC stijgt met 358%" (getallen EPAR 100% hoger).</p> <p>Bij start posaconazol dosering tacrolimus tot bijv. 1/3 van de oorspronkelijke dosis verminderen, daarna tacrolimusspiegel controleren en bij staken van posaconazol tacrolimusdosering aanpassen. Ziekenhuisopname en staken van posaconazol zijn gemeld bij klinische studies naar werkzaamheid.</p>	<p>2C</p>
<p>SPC Cresemba</p>	<p>tacrolimus + isavuconazol</p>	<p>↑AUC_{inf} tacrolimus 2.25x en Cmax 1.4x → getallen uit Groll 2017; monitor tacrolimus isavuconazol matige CYP3A4-remmer</p>	<p>2A</p>

Overig	Stof	Effect
SPC Prograft, Advagraf	tacrolimus	Sterke interacties zijn waargenomen met ketoconazol, fluconazol, itraconazol en voriconazol, erytromycine, HIV-proteaseremmers (bv. ritonavir, saquinavir). Combinatie met deze middelen vereist in bijna alle patiënten verlaging van de tacrolimusdosis. Zwakkere interacties zijn waargenomen met oa claritromycine, nifedipine, diltiazem, verapamil, amiodaron, danazol. GIC nov.2018: isavuconazol (nog) niet genoemd.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties en MFB's & Werkgroep Interacties Oncologische middelen januari 2021: igv solide orgaantransplantatie wordt veelal op voorhand de dosering tacrolimus met 50% verlaagd bij combinatie met een azool. Daarom is (ook) direct een signaal gewenst. Vervolgens is alsnog na 5 dagen (opnieuw) een signaal gewenst om te controleren of een actuele spiegel aanwezig is → GIC: dit gaat pas spelen als er een MFB wordt gemaakt.

Werkgroep Interacties en MFB's 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 11-12-18: isavuconazol toevoegen obv Groll 2017. GIC: isavuconazol niet in Stockley en ook niet op <http://www.fungalpharmacology.org/tool> (grpl 25-9-18).

WFG 7-2-06: posaconazol toevoegen. Gedaan per bestand maart 2006.

WFG december 2002: voriconazol loopt mee op basis van analogie, is krachtige CYP3A4-remmer.

Projectgroep 24-9-2002: actie moet standaard zijn 'overleg met voorschrijver tacrolimus', ook bij zoeken naar een alternatief overleggen, idem bij reuma etc. Dus transplantatie op zich is geen risicogroep.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019

Tacrolimus + CYP3A4-remmers

B

Clarithromycine, erytromycine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wolter K. Eur J Clin Pharmacol 1994;47:207-8.	tacrolimus + claritromycine	niertransplantatiepatiënt: toename C _{min} tacro (ondanks dosisreductie) van 2.8 naar 29 ng/ml op dag 3 en 36 ng/ml op dag 6 na start clari; toename serum-creatinine van 3.5 naar 5 mg/dl op dag 5; herstel	1C
Gómez G. Transplant Proc 1999;31:2250-1.	tacrolimus + claritromycine	2 niertransplantatiepatiënten: toename spiegel van 12-13 naar 30 ng/ml en creatinine met 91 resp. 30%	1C
Shaeffer MS. Ann Pharmacother 1994;28:280-1.	tacrolimus + erytromycine	levertransplantatiepatiënt: toename spiegel tacro van 1.4 naar 6.5 nmol/l en serumcreatinine van 190 naar 330 umol/l 4 dagen na start erytro; herstel	1C
Jensen C. Lancet 1994;344:825.	tacrolimus + erytromycine	niertransplantatiepatiënt: toename spiegel van 1.3 naar 8.5 ng/ml 4 dagen na start erytro en toename serumcreatinine van 318 naar 530 umol/l	1C
Padhi ID. Ther Drug Monit 1997;19:120-2.	tacrolimus + erytromycine	niertr: toename spiegel van 9.8 naar >60 ng/ml 3 dagen na start ery; spiegel 11.5 ng/ml 6 dagen na staken erytro en dosisverlaging tacrolimus	1C
Furlan V. Transplantation 1995;59:1217-8.	tacrolimus + erytromycine	levertransplantatie: - kind (10j) toename azotemie en creatinine en spiegel van 5-11 naar 50 ng/ml 5 dagen na start erytro; - kind (7j) acute nierinsufficiëntie met oligoanurie, spiegel 88 ng/ml 2 dagen na start erytromycine	1C 1C

Overig	Stof	Effect
SPC Prograft	tacrolimus	bij erytromycine is vrijwel altijd dosisaanpassing tacrolimus nodig, bij claritromycine in individuele gevallen.

Opmerkingen

Projectgroep 24-9-2002: actie moet standaard zijn 'overleg met voorschrijver tacrolimus', ook bij zoeken naar een alternatief macrolide overleggen, idem bij reuma etc. Als toch combinatie dan monitoring tacrolimusspiegel bij starten en staken.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Tacrolimus + CYP3A4-remmers

C

Overig

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Seifeldin RA. Ann Pharmacother 1997;31:571-5.	tacrolimus + nifedipine	22 levertransplantatiepatienten, retrospectief: gemiddelde reductie dagdosis tacrolimus 26-29-38% na resp. 3-6-12 maanden tov 28 patienten die geen nifedipine gebruikten	3C
Hebert MF. Ann Pharmacother 1999;33:680-2.	tacrolimus + diltiazem	levertransplantatiepatient: delirium, verward, agitatie; toename Cmin van 13 naar 55 ng/ml 3 dagen na start diltiazem; 3 dagen na staken beide middelen spiegel 6.7 ng/ml, herstel symptomen	1C
Butani L. Transplantation 2002;73:159-60.	tacrolimus + felodipine	niertransplantatiepatient: toename Cmin tacro >30 ng/ml 2 weken na start felodipine; dosis tacro in stappen verlaagd van 4 mg 2dd naar 0.5 mg 2dd, Cmin 9 ng.ml; na 8 maanden is felo gestaakt; 1 week na staken felo afname Cmin naar 5.1 ng/ml, dosis tacro in stappen verhoogd naar 3 mg 2 dd	1C
Shapiro R. Lancet 1993;341:1344-5.	tacrolimus + danazol	niertransplantatiepatient: tremor binnen 4 dagen na start danazol; toename Cmin van 0.5-0.7 naar 2.7 ng/ml en serumcreatinine van 124 naar 212 umol/l na 4 weken	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Prograft	tacrolimus	bij calciumantagonisten (zoals diltiazem, nifedipine) en danazol is in individuele gevallen dosisaanpassing tacrolimus nodig.

Opmerkingen

Projectgroep: nifedipine en felodipine koppelen, op basis van literatuur.

Verapamil, nifedipine: idis, PubMed levert niets op. Ontkoppeld per april 2006.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		