

# Tacrolimus + Chinolonen/HCV-middelen MFB 504A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Federico S. Clin Pharmacokinet 2006;45:169-175.  Cgem = gemiddelde bloedconcentratie  Cmin = bloedconcentratie aan eind van doseringsinterval	tacrolimus + levofloxacin	toename AUC <sub>0-12</sub> tacrolimus 1.3x (van 185.3 naar 235.9 ng*h/ml) en Cgem 1.2x (van 15.9 ng/ml naar 19.7 ng/ml) door levofloxacin, geen significant verschil Cmax en Cmin. Geen bijwerkingen. Regime: tacrolimus 2dd + levofloxacin 500 mg 2dd gedurende 6 dagen; 5 niertransplantatiepatiënten met een urineweginfectie. Auteurs: levofloxacin remt gedeeltelijk het metabolisme van tacrolimus. Bij combinatie controle bloedspiegel tacrolimus nodig.	2A
SPC Zepatier (combinatiepreparaat met elbasvir en grazoprevir)	tacrolimus + Zepatier	toename AUC tacrolimus 1.43x, Cmax 0.6x en C12 1.7x. → GIC jan.2017: deze gekoppeld, gezien dezelfde orde van grootte effect als bij levofloxacin.	1A

Overig	Stof	Effect
Capone D. J Clin Pharmacol 2010;50:576-80.	tacrolimus + moxifloxacin	geen verschil in AUC of Cmax van tacrolimus door kuur moxifloxacin. Regime: tacrolimus capsules zoals gebruikelijk + 1 week moxifloxacin 400 mg/dag (tegelijk 's ochtends); 11 niertransplantatie patiënten met een urineweg infectie Auteurs: zoals verwacht geen doseringsaanpassing of extra spiegelcontrole van tacrolimus nodig bij toevoeging van kuur moxifloxacin GIC: moxifloxacin heeft geen invloed op CYP3A4.
Kelly P Transplantation 1997;63:172-3. [Letter to editor]	ciprofloxacin	in vitro vergroot cipro productie van IL-2; maar het is onwaarschijnlijk dat cipro in vivo (veel lagere spiegels) de werking van tacrolimus zal tegengaan
Revelo M. Kidney Dis 2000;36:871-4.	levofloxacin	tacrolimustoxiciteit en acute rejectie, toename serum-creatinine naar van 2.3 naar 3.2 mg/dl; na biopsie is tacrolimusdosis verlaagd en levofloxacin herstart zonder problemen. Onduidelijk is of het om een interactie gaat, de auteurs geven dit niet aan. → WFG 24-09-2002: niet onderbouwend score.

### Opmerkingen:

Hansten: ciprofloxacin en norfloxacin zouden, de tacrolimusconcentratie kunnen verhogen (analoog aan ciclosporine). Geen literatuur ligt hieraan ten grondslag.

### Stockley:

- Moxifloxacin: bespreekt Capone 2010. Naar verwachting geen dosisaanpassing tacrolimus nodig bij combi met moxifloxacin.

- chinolonen: bespreekt Federico 2006. De geringe toename van tacrolimus is waarschijnlijk klinisch niet relevant bij een korte kuur levofloxacin.

SPC Prograft: nefrotoxische stoffen kunnen toxiciteit versterken, maar noemt de chinolonen niet.

SPC's chinolonen: geen informatie over mogelijke interactie met tacrolimus.

PubMed: gezocht op: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pipemidinezuur.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

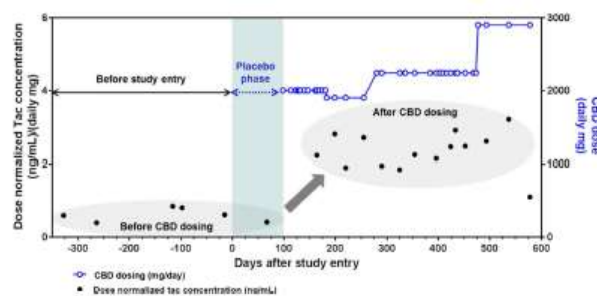
	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	27 september 2016

# Tacrolimus + Cannabidiol (CBD)

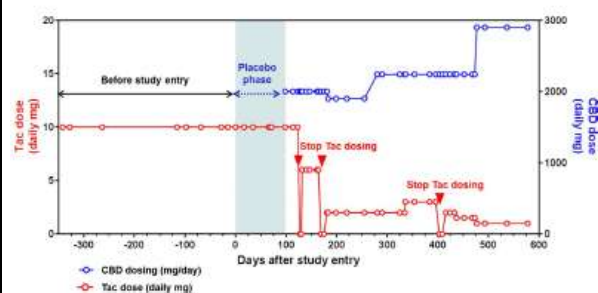
B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Leino AD. Am J Transplant 2019;19:2944-8.</p> <p>CBD*: 'FDA approved CBD product'</p>	Tacrolimus + CBD*	<p>casus: ↑ dose-normalized tacrolimus C<sub>min</sub> 3x na start CBD bij vrouw (29) met refractaire epilepsie en interstitiële nefritis die deelnam aan studie; vrouw was stabiel op tacrolimus 5 mg 2dd, C<sub>min</sub> 6.1 ng/ml (3.9-8.4 ng/ml) en baseline serumcreatinine (Scr) 1.2 mg/dl; eerst 100 dagen placebo (sesamolie), daarin geen wijzigingen tacrolimusspiegel, vervolgens start CBD, getitreerd naar 20 mg/kg/dag (2000 mg/dag in 2 giften) in 10 dagen; 14 dagen na start CBD tacrolimus toxiciteit (Scr 1.92 mg/dL op dag 114 en piek 2.4 mg/dL op dag 124); tacrolimus onderbroken tot verbetering Scr 1.5 mg/dl; dag 133 herstart tacrolimus 3 mg 2dd; dag 164 ↑dose-normalized tacrolimus C<sub>min</sub> 3x; dag 282 CBD geleidelijk verhoogd tot max. 25 mg/kg (2900 mg/dag): weer ↑Scr, verdere verlaging dosis tacrolimus nodig tot uiteindelijk 0.5 mg 2dd (a 10-fold reduction).</p> <p>Auteurs: no de-challenge of CBD was performed. to avoid changes in seizure frequency. Growing body of evidence suggesting CBD is a potent inhibitor of CYP3A4 and 2C19.</p>	1C

**Fig.1.** Tacrolimus-dose normalized C<sub>min</sub> prior to study entry and during study phase



**Fig.2** Tacrolimus daily dose including prior to study entry and during study phases



<p>Cuñetti L. Transplant Proc 2018;50:461-4.</p> <p>zie Tabel 1. onderaan dit document voor meer details</p>	<p>tacrolimus + CBD (whole plant extract C.sativa in oral solution)</p>	<p>analyse van ontvangers donornier die CBD kregen vanwege chronische pijn: - tacrolimus (n=5): #3 tacrolimus <u>dose reduction</u> on days 4, 7, and 21 owing to persisting elevated levels (even before CBD) and itching; the patient stated that itching started 1-2 months before CBD treatment. Adherence problems were detected because this patient resisted decreasing the tacrolimus dose owing to a personal belief. We managed to modify the situation and finally the patient adhered to the treatment. #5 tacrolimus <u>dose reduction</u> on day 21 because of tacrolimus increase associated with creatinine increase; tacrolimus plasma levels and creatinine normalized 1 week later; #2 tacrolimus levels decreased in patient 2 but were normal in the control 1 week later; #1 CBD <u>dose reduction</u> to 50 mg/d has been done on day 4 for persistent nausea; #4 geen wijziging tacrolimusspiegel. Adverse effects: nausea, dry mouth, dizziness, drowsiness, intermittent episodes of heat. CBD dose decrease was required in 2 patients. Two patients had total pain improvement, 4 had a partial response in the first 15 days, and in 1 there was no change. <b>Methods:</b> CBD* 50 mg 2dd, zo nodig tot 150 mg 2dd of verlagen igv bijwerkingen; 7 ontvangers donornier, 5 op tacrolimus. <b>Conclusions:</b> this is not a pharmacokinetic study. CBD was well-tolerated, and there were no severe adverse effects. Plasma levels of tacrolimus were variable. Therefore, longer follow-up is required.</p>	<p>2C</p>
<p>Spc Prograft, Adport, Dailiport</p>	<p>tacrolimus + CBD</p>	<p>er zijn meldingen van verhoogde bloedspiegels van tacrolimus bij combinatie met CBD.</p>	<p>0C</p>

<b>Overig</b>	<b>Stof</b>	<b>Effect</b>
<p>Bacle A. J Nephrol 2022 Mar 14. doi: 10.1007/s40620-022-01297-x. Online ahead of print.</p>	<p>tacrolimus + CBD (cannabis bloemen)</p>	<p>casus: ↑tacrolimus door CBD. dag 0 man (43) ontvangt donornier; dag 20 ontslag uit zkh, stabiel op tacrolimus 5 mg 2dd (9.8 ng/ml, target at 8–12 ng/ml); dag 34 TAC 42.6 ng/ml, dosis TAC naar 2 mg 2dd; day 38 graftdysfunctie: creatinine 516 vs 140 µM baseline, TAC 22.2 ng/ml; tevens hevige waterige diarree, dit bleek infectie Enterocytozoon Bieneusi microsporidiosis; TAC en MMF onderbroken. De man bleek CBD 1 g/dag (bloemen) te roken na ontslag uit zkh; de man rookte geregeld cannabis voor de transplantatie. Na stoppen van CBD gebruik stabilisering TAC, en de microsporidiosis werd behandeld met fumagillin. Auteurs: the literature reports a potent enzymatic inhibitory effect of CBD on CYP3A4, 2D6 and P-gp activities, which may explain the observed tacrolimus overdose. → Werkgroep Interacties oncologische middelen: niet onderbouwend, gastro-enteritis kan ook verhoogde biologische beschikbaarheid van tacrolimus geven.</p>
<p>Spc Prograft, Adport, Dailiport</p>	<p>tacrolimus + CBD</p>	<p>verhoogde bloedspiegels TAC bij combinatie met CBD kan het gevolg zijn van remming van intestinale P-gp. Voorzichtigheid bij combinatie, monitor op bijwerkingen en volbloed Cmin tacrolimus.</p>

Spc Epidyolex (CBD)	P-gp-substraten + CBD	combinatie met oraal toegediend everolimus heeft de biobeschikbaarheid hiervan verhoogd; dat is waarschijnlijk het gevolg van remming van de intestinale P-gp-efflux van everolimus. Verhoogde blootstelling aan andere oraal toegediende gevoelige P-gp-substraten (bijv. tacrolimus) kan ook plaatsvinden.
---------------------	-----------------------	---

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen: actie Nee voor CBD.

Ciclosporine+CBD vooralsnog niet opnemen, geen effect gevonden in Cuñetti L. Transplant Proc 2018;50:461-4: 2 patients on cyclosporine (#6&7) were stable; #6 had some dizziness in the second week of treatment.

PubMed: --

Stockley:

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	15 maart 2023

### Cuñetti 2018 - Tabel 1. Tacrolimus dag 1 vs dag 21

Day	Patient 1		Patient 2		Patient 3		Patient 4		Patient 5	
	1	21	1	21	1	21	1	21	1	21
Tacrolimus (ng/mL)	10.1	6.5	7.4	2.8	14.4	16.7	9.7	9.8	7.8	13.8