

Mycofenolzuur + Sevelameer

M 535A

MMF = mycofenolaatmofetil, prodrug (CellCept®);

MPA = mycofenolzuur, actieve vorm; MPA-EC = enteric coated natriummycofenolaat (Myfortic®)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Pieper A-K. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2630-3. Uehlinger D. Nephrol Dial Transplant 2005;20:661.	MMF + sevelameer	9 niertransplantatiepatiënten (3 volw, 6 kinderen) met stabiele dalspiegel ciclosporine en mycofenolaat mofetil (CellCept®): - na sevelameer 1-malig: afname mycofenolzuur AUC van 69 naar 53 ug.h/ml (20%), Cmax van 22 naar 15 ug/ml (32%), Cmin van 3.3 naar 2.4 ug/ml - na sevelameer 4 dagen: afname mycofenolzuur AUC van 69 naar 51 ug.h/ml (23%); Cmax van 22 naar 14 ug/ml (36%), Cmin van 3.3 naar 2.1 ug/ml; tevens afname tweede piek na 8 uur 'C8' met 37% De auteurs speculeren over inname-interval: sevelameer ten minste 2 uur NA mycofenolzuur. OF spiegel mycofenolzuur monitoren. Ingezonden reactie: hanteren van inname-interval is onvoldoende onderbouwd. De studie duurde zeer kort (4 dagen) en heeft weinig statistische power (want slechts 3 volwassenen en 6 kinderen).	3E
SPC CellCept	MMF + sevelameer	afname Cmax MPA 30% en AUC0-12 25% bij gelijktijdig gebruik sevelameer, zonder klinische consequenties (bijv.orgaanafstoting). Toch wordt echter aangeraden om CellCept minstens 1 uur voor of 3 uur na inname van sevelameer in te nemen of toe te dienen, om het effect op de absorptie van MPA te minimaliseren.	1-2A

Overig	Stof	Effect
SPC Renagel	MMF + sevelameer	verlaagde spiegels mycofenolaatmofetil, ciclosporine en tacrolimus zijn gemeld bij combinatie met sevelameer zonder enige klinische gevolgen. Als dit van belang is voor de veiligheid of de werkzaamheid, moet het geneesmiddel minimaal één uur vóór of drie uur na Renagel worden toegediend of de arts moet overwegen de bloedniveaus te bewaken.
Hest van R. PW Wetenschappelijk Platform 2008;2:26-31.	mycofenolzuur kinetiek	na orale toediening van MMF wordt MPA gevormd in het maag-darmkanaal middels de-esterificatie, waarna MPA snel en vrijwel volledig wordt geabsorbeerd. De farmacokinetiek van MPA is sterk variabel: de AUC ₀₋₁₂ varieert grofweg van 10 tot 100 mg.h/l na een standaarddosering MMF toegediend aan patiënten 1 maand na niertransplantatie. Er is aangetoond dat het risico op acute afstoting van een getransplanteerde nier significant groter is bij een MPA AUC ₀₋₁₂ lager dan 30 mg.h/l.

Opmerkingen

WFG 13-05-2014: actie Nee ipv actie Ja.

WFG 2006: omdat het mechanisme niet geheel duidelijk is, wordt niet gekozen voor een inname-interval.

Het feit dat het niet duidelijk om een absorptie-effect gaat blijkt uit studies van sevelameer met ciclosporine (Nephrol Dial Transplant 2004;19:2630-3), digoxine of warfarine (J Clin Pharmacol 2001;41:193-8), ijzer (J Clin Pharmacol 2002;42:1171-6), enalapril of metoprolol (J Clin Pharmacol 2001;41:199-205) waaruit blijkt dat de absorptie niet werd beïnvloed.

Projectgroep april 2002: onethisch om bij studie te wachten op afstoting; de AUC is hier duidelijk voorspellende parameter; daarom effect "E": therapiefalen bij transplantatie.

Stockley: the clinical significance of this interaction is unclear although the manufacturers note that graft rejection has not been reported. However, it would seem prudent to monitor mycophenolate levels in any patient given sevelamer.

SPC Myfortic noemt de interactie niet.

Fabrikant Novartis van Myfortic: bij combinatie geen interval hanteren, want is al zo complex voor de patiënt; gewoon goed instellen. Literatuur opgestuurd in 2006.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	ja	nee	13 mei 2014

Mycofenolzuur + Colestyramine

B

MMF = mycofenolaatmofetil, prodrug (CellCept®);

MPA = mycofenolzuur, actieve vorm; MPA-EC = enteric coated natriummycofenolaat (Myfortic®)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC CellCept	MMF + colestyramine	afname AUC MPA met 40% Regime: MMF 1.5 g 1x na colestyramine 4g 3dd gedurende 4 dagen; gezonde vrijwilligers.	1A
Bullingham RES. Clin Pharmacokinet 1998;34:429-55.	MMF + colestyramine	review - data van fabrikant: afname AUC ₀₋₇₂ MPA 37% (range 10-61%) na combinatie met colestyr- amine; afname trad vooral vanaf 6 uur na inname MPA op. Geen wijziging Cmax. Regime: MMF 1.5 g 1-malig, colestyramine 3dd gedurende 4 dagen, 24 uur voor toediening MMF gestart en 1 uur voor MMF gegeven; gezonde pers.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC CellCept:	MMF + colestyramine	voorzichtigheid tijdens comedatie vanwege een mogelijk verminderde werkzaamheid CellCept. Rubriek kinetiek: door de enterohepatische kringloop worden secundaire verhogingen van de mycofenolzuurspiegel gewoonlijk 6-12 uur na toediening waargenomen. Tel. med. Roche: data on file. Gegevens worden niet verstrekt.
SPC Myfortic	MPA-EC + colestyramine	voorzichtigheid omdat mogelijkheid bestaat dat de blootstelling aan MPA en dus de werkzaamheid afneemt.
Hest van R. PW Wetenschappelijk Platform 2008;2:26-31.	mycofenolzuur kinetiek	na orale toediening van MMF wordt MPA gevormd in het maagdarm-kanaal middels de-esterificatie, waarna MPA snel en vrijwel volledig wordt geabsorbeerd. De farmacokinetiek van MPA is sterk variabel: de AUC ₀₋₁₂ varieert grofweg van 10 tot 100 mg.h/l na een standaarddosering MMF toegediend aan patiënten 1 maand na niertransplantatie. Er is aangetoond dat het risico op acute afstoting van een getransplanteerde nier significant groter is bij een MPA AUC ₀₋₁₂ lager dan 30 mg.h/l.

Opmerkingen

WFG 13-05-2014: actie Nee ipv actie Ja.

Projectgroep 2002: onetisch om bij studie te wachten op afstoting; AUC is duidelijk voorspellende parameter; daarom E: therapiefalen bij transplantatie. "Overweeg alternatief voor hars" is geen optie, want een hars is al eindpunt.

Stockley: clinical importance of the reduction in MPA levels has not been assessed; however, enterohepatic recirculation of MPA varies widely between individuals, and therefore this interaction may well be significant in some patients. If colestyramine is considered essential, it would seem prudent to confirm that the immunosuppressant effects of mycophenolate remain adequate. Separating the administration of colestyramine and mycophenolate is not likely to eliminate this interaction.

Mechanisme: waarschijnlijk enterohepatische kringloop en niet absorptie. Niet wijzigen Cmax geeft aan dat op absorptieniveau waarschijnlijk niets gebeurt (Bullingham 1998). MMF wordt presystemisch gehydrolyseerd tot MPA door esterases in maag, dunne darm, bloed en lever. UGTs metaboliseren MPA tot farmacologisch inactieve metaboliet 7-O-MPA-glucuronide (MPAG) in lever, nier en intestinale mucosa. MPAG dat gevormd wordt in de lever wordt uitgescheiden via de gal. In de darmen wordt MPAG gedeglucuronideerd tot MPA en weer geabsorbeerd. Deze enterohepatische kringloop draagt 10-60% bij aan totale MPA blootstelling.

SPC Cholestagel meldt de interactie niet. WFG 29-1-08: colesevelam niet koppelen, want geen onderbouwing.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		