

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Evans S. Am J Kidney Dis 2003;41:493-6.	ciclosporine (Neoral®) + orlistat	Niertransplantatie patient (56 jaar) eerder op peritoneaal dialyse, ivm overgewicht 3 mnd voor transplantatie start dieet en behandeling orlistat 120 mg 3dd, weinig resultaat. Dag voor transplantatie orlistat gestopt. Patient bereikte na transplantatie geen therapeutische spiegels ciclosporine op orale dosis Neoral en geen darmmotiliteit 3 dagen na transplantatie: C0 ondetecteerbaar, C2 306 ng/ml (streefwaarde 300-400 resp. 1500-1700 ng/ml). Wel onmiddellijk therapeutische spiegels na toediening Neoral IV. 3 Dagen na gebruik laxans weer op orale dosering Neoral, toen wel therapeutische spiegels en voorspelbare kinetiek. Regiem: Neoral 7,5 mg/kg/dag in 2 doses (start 2 dagen voor transplantatie), 3 dagen na aanslaan transplantaat dosisverhoging tot 30 mg/kg/dag had weinig effect. Vervolgens IV dosering 4 mg/kg/dag, toediening laxans, na 3 dagen: Neoral oraal 9 → 5,5 mg/kg/dag. Na 3 mnd C0 208 en C2 1728 ng/ml. Auteurs: merendeel ingenomen ciclosporine waarschijnlijk vastgehouden door achtergebleven orlistat in dunne darm door ontbreken van darmmotiliteit. Grote voorzichtigheid geboden bij gebruik van orlistat rondom niertransplantatie en gebruik van cyclosporine.	1-2E
Errasti P. Transplant Proc 2002;34:137-9.	Neoral® + orlistat	2 casus, niertransplantatiepatiënten - ↓ ciclosporinespiegel 51.6%, 44 dagen na start orlistat 120 mg 2dd; na staken orlistat weer herstel spiegel - ↓ ciclosporinespiegel 42.4%, 6 dagen na start orlistat 120 mg 3dd; na staken orlistat weer herstel spiegel	1E
Colman E. N Engl J Med 2000;342:1141-2. <i>Letter to editor.</i>	ciclosporine + orlistat	de FDA heeft 6 meldingen van afname ciclo-spiegel bij transplantatiepatiënten. De brief bevat geen details.	1E
Schnetzler B. Transplantation 2000;70:1540-1. <i>Letter to editor.</i>	Neoral® +orlistat	nonsignificant acute rejection episode, ciclo-spiegel 38 ug/l, 24 dagen na start orlistat bij harttransplantatiepatiënt; na staken spiegel weer 90-110 µg/l	1E
Le Beller C. Transplantation 2000;70:1541-2. <i>Letters to the editor</i>	van Sandimmune® + orlistat naar Neoral® + orlistat	↓ ciclo-spiegel (Sandimmune) van 150 naar 50 µg/l 6 maanden na start orlistat bij harttransplantatie-patient, geen klinische gevolgen; omdat dosisverhoging te weinig effect had werd omgezet naar Neoral en de dosis verhoogd, toename ciclo-spiegel naar 160 µg/l	1E
Nägele H. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:667-9.	Sandimmune® + orlistat	↓ ciclosporinespiegel (Sandimmune) van 101 naar 50 µg/l, 2 weken na start orlistat bij harttransplantatie-patiënt, geen klinische gevolgen; omdat dosisverhoging te weinig effect had werd orlistat gestaakt, toename ciclo-spiegel naar 104 µg/l; 'reexposition': ↓ Cmin ciclosporine van 98 naar 52 µg/l, Cmax van 532 naar 74 µg/l en AUC van 2832 naar 700 µg.h/l	2E

Overig	Stof	Effect
Zhi J. J Clin Pharmacol 2002;42:1011-9.	Neoral® + orlistat	↓ AUC ciclosporine met 30% (van 566 naar 373 ng.h/ml) en Cmax met 24% (van 132 naar 87 ng/ml) door gelijktijdig orlistat. Analyse van steady-state farmacokinetische parameters toonde ook aan dat systemische blootstelling aan ciclosporine afnam met 25-30%. De verkregen AUC, Cmax en tmax voor inname ciclosporine 3 uur na de maaltijd + orlistat, waren niet bruikbaar door verkeerd moment van sampling. Alleen Cmin bruikbaar, deze in zelfde orde van grootte als ciclosporine tijdens maaltijd + orlistat (ook -27%). Regime: ciclosporine 50 mg 2 dd "midmeal" (ontbijt, diner) met of zonder orlistat 120 mg 3dd bij maaltijd gedurende 6 dagen, of ciclosporine 50 mg 2dd 3 uur na de maaltijd (ontbijt, diner) + orlistat 120 mg 3dd bij de maaltijd, 4 dagen washout waarna cross-over; 30 gezonde vrijwilligers met BMI tussen de 18 en 30 kg/m ² (lage dosering ciclosporine gebruikt ivm gebruik gezonde vrijwilligers) → GIC: onder methods staat subjects mogen ≤ 10 sigaretten/dag, verderop staat dat subjects tijdens studie niet mochten roken. Zijn de rokers tijdens de studie gestopt dan met roken? Bijzonder. Score studie twijfelachtig, zoals door auteurs zelf aangegeven fout in moment sampling.
SPC Xenical	ciclosporine + orlistat	in interactiestudie afname van ciclosporine plasmaspiegels waargenomen. Dit werd ook in verschillende gevallen gemeld wanneer orlistat gelijktijdig werd toegediend. Daarom combinatie niet aanbevolen. Indien toch wordt gecombineerd dienen ciclosporine plasmaspiegels vaker gecontroleerd te worden. Dit zowel na toevoeging als na het staken van orlistat. De plasmaspiegels van ciclosporine moeten gecontroleerd worden tot zij gestabiliseerd zijn.
SPC Alli	ciclosporine + orlistat	conform SPC Xenical, echter Alli echt gecontraïndiceerd bij gebruik van ciclosporine.
SPC Neoral	ciclosporine + orlistat	orlistat kan de spiegel verlagen.

Opmerkingen

Hansten: Avoid unless benefit outweighs risk. If the combination is used, monitor cyclosporine blood concentrations carefully and adjust cyclosporine dosage as needed.

Stockley: established interaction, that has the potential to be clinically important. The US manufactures advises against concurrent use and recommend interval of 2h. However, there's evidence that separation of doses doesn't avoid the interaction. Close monitoring is required if the two drugs are used together.

Risicogroep	transplantatiepatiënten, verminderde nierfunctie
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	24 november 2015