

Statines (fluva/prava) + Ciclosporine

M621

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Holdaas H Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:163-71.	fluvastatine + ciclosporine	fluvastatine zonder* vs met ciclosporine: <i>AUC 630 vs 1192 ng.h/ml (89%)</i> <i>Cmax 102 vs 271 ng/ml (166%)</i> <i>t1/2 8.8 vs 5.5 h</i> <i>Cl/F 157 vs 88 l/h (44%)</i> AUC, tmax, t1/2 ciclosporine werd niet beïnvloed door fluvastatine. * vergelijking met waarden gezonde personen uit literatuur. Regime: ciclosporine ingestelde dosis 2 dd op dag 1 t/m 9, fluvastatine XL 80 mg 1 dd op dag 2 t/m 8, studie onder 19 patiënten met niertransplantatie.	2A
Park JW. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001;6:351-61.	fluvastatine + ciclosporine	fluvastatine zonder vs met ciclosporine: <i>AUC 841.8 vs 2615.3 ng.h/ml (211%)</i> <i>Cmax 254.7 vs 1530.4 ng/ml (501%)</i> <i>Cl 61.5 vs 21.4 l/h (65%), t1/2 107 vs 156h</i> Geen toename CK (creatininekinase). Geen correlatie tussen concentratie ciclosporine en AUC fluvastatine. Regime: fluvastatine 40 mg 1 dd gedurende 4 weken aan 10 harttransplantatiepatiënten en 10 gezonde personen. Transplantatiepatiënten gebruikten ook ciclosporine, prednison en azathioprine.	3A
Goldberg R. Transplantation 1996; 15:1559-64.	fluvastatine + ciclosporine	fluvastatine zonder* vs met ciclosporine: <i>AUC 192 vs 373 µg.h/l (94%)</i> <i>Cmax 119 vs 155 µg/l (30%)</i> * vergelijking met waarden gezonde personen uit literatuur. Geen correlatie tussen fluvastatine AUC en verandering CK. 1 persoon had toename CK van 174 naar 3725 U/l na 8 weken fluvastatine, maar geen spierpijn en waarden normaliseerden daarna weer zonder staken fluvastatine. Regime: fluvastatine 20 mg 1 dd gedurende 14 weken aan 20 niertransplantatiepatiënten op ciclosporine. Patiënten gebruikten vaak ook azathioprine en methylprednisolon.	2A
Hedman M. Clin Pharmacol Ther 2004; 75:101-9.	pravastatine + ciclosporine	pravastatine zonder vs met ciclosporine: <i>AUC 26.6 vs 264.1 ng.h/ml (893%)</i> <i>Cmax 15.7 vs 122.2 ng/ml (678%)</i> Grote interindividuele variatie in waarden. Geen wijziging t1/2. Geen correlatie tussen dosis/dalspiegel ciclosporine en Cmax/AUC pravastatine. Significante inverse correlatie tussen dosis azathioprine en Cmax pravastatine. Geringe toename CK patiënten, maar niet geassocieerd met bijwerkingen. Regime: pravastatine 10 mg eenmalig aan 19 kinderen met harttransplantatie op ciclosporine en 20 gezonde kinderen. Patiënten gebruikten ook azathioprine en methylprednisolon. Na bepaling farmacokinetische parameters kregen patiënten nog gedurende 8 weken pravastatine 10 mg 1 dd voor onderzoek farmacodynamische parameters en bijwerkingen.	3A

SPC Selektine	pravastatine + ciclosporine	4-voudige toename in systemische blootstelling pravastatine bij combinatie met ciclosporine. Bij sommige patiënten kan toename groter zijn. Aanbevolen bij combinatie klinische en biochemische controles uit te voeren.	1A
Park JW. Int J Clin Pharmacol Ther 2002;40:439-450.	pravastatine + ciclosporine	<i>C_{max} ong 7-8 x hoger</i> bij patiënten dan controle en <i>AUC_{0-24h} ong 12 x hoger</i> bij patiënten dan controle. Geen sign. verschil t _{max} en t _{1/2} patiënten vs controle Regime: 11 harttransplantatie patiënten met ciclosporine (prava: 1 week 40 mg/dag, 3 weken 10 mg/dag) vergeleken met gezonde vrijwilligers (prava: 60 mg), gegevens geëxtrapoleerd naar 10 mg/dag. Safety parameters in patiënten: CK, CK-MB, LDH, ALAT, ASAT geen significante verandering, alleen sign toename creatinine spiegel van 132 naar 142 µmol/l bij 40 mg/dag pravastatine	4A
Regazzi MB. Transplant Proc 1993;25:2732-4.	pravastatine + ciclosporine	toename AUC pravastatine (>20x); controlegroep had geen comedicaatie met azathioprine en prednisolon	3A
Olbricht C. Clin Pharmacol Ther 1997;62:311-21.	pravastatine + ciclosporine	toename AUC pravastatine (5-voudig) en myoglobinespiegel (4 pat) en spierpijn (2 pat); kinetiek ciclosporine niet beïnvloed. Studie onder 23 niertransplantatiepatiënten.	3A
Goldberg RB. Am J Cardiol 1995;76:107-9A.	fluvastatine + ciclosporine	2x spierpijn zonder toename CPK, en 1x asymptomatische toename CPK (>10x) bij 19 niertransplantatiepatiënten; geen wijziging ciclosporinespiegel.	3A
Railoa P. Am J Soc Nephrol 1996;7:1920	fluvastatine + ciclosporine	sterkere reductie LDL-cholesterol	3A
SPC Lescol	fluvastatine + ciclosporine	verdubbeling AUC en C _{max} fluvastatine bij toediening fluvastatine 80 mg aan niertransplantatiepatiënten die stabiele dosering ciclosporine kregen. Verhoging niet klinisch significant. Combinatie met voorzichtigheid gebruiken, start en onderhoudsdosering fluvastatine zo laag mogelijk houden.	1A

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
muscle weakness	asymptomatic, weakness on physical exam	symptomatic and interfering with function, but not interfering with ADL	symptomatic and interfering with ADL	life-threatening; disabling	death
CK, ALAT en ASAT	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 x ULN – 5 x ULN	ULN >5 x ULN – 10 x ULN	>10 x ULN	death

Overig	Stof	Effect
O'Rourke B. Int J Cardiol 2004;94:235-40.	fluvastatine + ciclosporine	toename CPK boven normale limiet (225U/l) bij 14% patiënten met combinatie ciclosporine + fluvastatine vs 4% met ciclosporine + placebo. Maximale gemeten CPK was niet hoog (1020 U/l) en bij deze patiënt normaliseerden waarden weer zonder staken fluvastatine. Geen gevallen van rhabdomyolyse of spiertoxiciteit. Studie onder 52 harttransplantatiepatiënten op ciclosporine, 2/3 kreeg fluvastatine 40 mg/dag gedurende 1 jaar, 1/3 kreeg placebo. → GIC: niet onderbouwend, want vergelijking tussen fluvastatine vs placebo, niet fluvastatine vs fluvastatine + ciclosporine.
SPC Neoral	statines + ciclosporine	ciclosporine kan de klaring van statines verminderen. Bij combinatie is medisch toezicht noodzakelijk om toxische verschijnselen van de geneesmiddelen in een vroeg stadium te ontdekken, waarna de dosering kan worden verlaagd of de behandeling stopgezet.

Rosenson RS. Am J Cardiol 2003;91:878-81.	pravastatine	geen verschil in incidentie ↑CK, myopathie en rabdomyolyse bij pravastatine 80 mg/dag en 160 mg/dag. Resultaten uit twee studies onder 259 resp. 1036 patiënten.
Brownfield ED. American Heart Association, 65 th Scientific Sessions. New Orleans, LA: 1992 November. [Abstract]	ciclosporine + pravastatine	<i>toename ciclosporinespiegel (74%)</i> bij 17 van 19 patienten door 20 mg/dag pravastatine.

Opmerkingen

WFG 9-10-2012: opnieuw beoordeeld naar aanleiding van een aantal nieuwe studies. Deze studies gaven echter geen nieuwe informatie ten opzichte van de studies waarop de interactie eerder is beoordeeld. Er zijn grote toenames in de spiegels van pravastatine en in mindere mate fluvastatine, maar er zijn geen meldingen van myopathie of rabdomyolyse. Er is ook (nog) geen bewijs dat een hogere spiegel van fluvastatine of pravastatine leidt tot een groter risico op myopathie of rabdomyolyse. Actie blijft daarom Nee.

Stockley: concurrent use need not be avoided but it should be very well monitored, a precautionary recommendation being to start (or reduce) the statin to the lowest daily dose appropriate to the patient's condition. Any patients should be told to report any signs of myopathy and possible rhabdomyolysis.

Hansten: no specific action is required, but be alert for evidence of the interaction.

Asberg A. Drugs 2003;63:367-78: overzichtsartikel over de interactie tussen ciclosporine en statines: voor mechanisme zijn 3 mogelijkheden: CYP3A4, P-glycoproteïne, transporteiwitten lever (OATP), waarschijnlijk is het mechanisme een combinatie hiervan en hierdoor kan de overall interactie verschillen per statine.

Pravastatine: geen invloed op ciclosporinespiegel (Olbright 1997, Cassem 1997, Capone 1999).

Fluvastatine: geen invloed op ciclosporinespiegel (Li 1995, Holdaas 1995, Holdaas 2006).

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	9 oktober 2012