

Sirolimus + Ciclosporine

M 648

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kaplan B. Clin Pharmacol Ther 1998;63:48-53.	sirolimus + ciclosporine	20 niertransplantatiepatienten: de toename van AUC, dalspiegel en Cmax sirolimus bij gelijktijdige inname was groter dan bij inname sirolimus 4 uur NA ciclo	3A
SPC Rapamune EPAR Scientific Discussion	sirolimus + ciclosporine	toename AUC sirolimus 183%, 141% en 80% bij inname gelijktijdig (5 mg), 2 uur (5 mg) en 4 uur (10 mg) na ciclosporine (300 mg); tevens toename Cmax en tmax van sirolimus. Wanneer het 2 uur vóór CsA-toediening werd gegeven, werden de sirolimus-Cmax en -AUC niet beïnvloed. Een enkelvoudige dosis sirolimus beïnvloedde de farmacokinetiek van ciclosporine (microemulsie) bij gezonde vrijwilligers niet bij gelijktijdige toediening of met tussenpauzes van 4 uur. Advies: sirolimus 4 uur na ciclosporine (microemulsie). Na staken ciclosporine moet dosis sirolimus gem. 4x verhoogd worden (2x wegens afwezigheid farmacokinetische ia, en 2x wegens toegenomen behoefte aan immunosuppressie). p. 16 Cyclosporin (CsA), administered 4 hours prior to sirolimus, increased the sirolimus AUC, Cmax, and tmax 1.8-fold, 1.4-fold, and 1.6-fold, respectively.	1-2A
FDA Summary Basis of Approval sirolimus	sirolimus + ciclosporine	vrijwilligers: zowel bij gelijktijdige inname als bij siro 4 uur NA ciclosporine was er een toename snelheid en mate van absorptie sirolimus; de toename is alleen significant verschillend voor de toename in tmax; advies is interval van 4 uur	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Neoral	ciclosporine	verhogingen in serumcreatinine zijn waargenomen bij studies waarbij everolimus of sirolimus in combinatie met een volledige dosering ciclosporine gebruikt wordt. Dit effect is vaak reversibel met een dosisreductie van ciclosporine. Everolimus en sirolimus hebben maar een kleine invloed op de farmacokinetiek van ciclosporine. Gelijktijdige toediening van ciclosporine verhoogt significant de bloedspiegels van everolimus en sirolimus.
SPC Rapamune	sirolimus	angio-oedeem kan gerelateerd zijn aan een verhoogde sirolimusspiegel (bv vanwege interactie met sterke CYP3A4-remmers), in sommige gevallen verdween het angio-oedeem na dosisverlaging of na staken van de CYP3A4-remmer.

Opmerkingen

Vraag aan fabrikant van Rapamune: waarom advies sirolimus 4 uur NA ciclosporine?

Antwoord: "Ciclosporine verhoogt de opname en vermindert de afbraak van sirolimus door interactie op niveau van lever- en darm enzym en efflux pompen. Dit effect is het sterkst aanwezig als de 2 middelen tegelijk worden ingenomen en is ook aanwezig, doch minder, als sirolimus 4 uur na ciclosporine wordt ingenomen. Om de variabiliteit van de dagelijkse sirolimusspiegels te minimaliseren wordt geadviseerd de inname altijd 4 uur na inname van ciclosporine te laten plaats vinden. Er is gekozen voor 4 uur na de inname van ciclosporine en niet tegelijkertijd omdat het effect van de interactie 4 uur na inname van ciclosporine geringer is en dit gunstig is voor de fluctuatie van de Cmax, en AUC."

Risicofactoren	transplantatiepatienten, verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	14 januari 2003

