

Everolimus + Ciclosporine

M 684

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Brandhorst G. Ther Drug Monit 2008;30:113-6.	everolimus + ciclosporine	afname everolimusspiegel (pre-dose) 1.8x (4.2 → 2.3 µg/l), Cmax 1.5x (9.1 → 5.9 µg/l) en AUC 1.9x (64.2 → 33.7 µg*h/l) bij <u>omzetten</u> van ciclosporine naar tacrolimus; gemeten vóór en 6-8 weken na conversie Regime: everolimus target predosespiegel 3-8 µg/l en ciclosporine target predosespiegel 60-80 µg/l ('laag'), ciclosporine wordt vervangen door tacrolimus met target predosespiegel 6-10 µg/l, 6 hartransplantatie-patiënten op everolimus. → Auteurs: dit bevestigt de uitkomsten Kovarik 2002 (single-dose studie met vrijwilligers).	2C
Kovarik JM. J Clin Pharmacol 2002;42:95-9.	everolimus + ciclosporine	Neoral: toename everolimus Cmax 1.8x en AUC 2.7x Sandimmune: toename AUC 1.7x, Cmax ongewijzigd Beiden: geen wijziging t1/2. Regime: everolimus 2 mg 1x vs everolimus 2 mg 1x + ciclosporine (175 mg Neoral of 300 mg Sandimmune), 24 vrijwilligers. GIC: deze getallen komen terug in het SPC.	3C
SPC Certican (transplantatie)	everolimus + ciclosporine	toename AUC everolimus 2.7x en Cmax 1.8x in vergelijking met toediening van everolimus alleen, in enkelvoudige dosis studie bij gezonde vrijwilligers. Andersom heeft Certican klinisch geringe invloed op de kinetiek ciclosporine bij nier- en hartransplantatie-patiënten die ciclosporine microemulsie kregen. Dosisaanpassing everolimus kan nodig zijn als dosis ciclosporine wordt veranderd. Everolimus wordt toegepast als profylaxe van afstoting transplantaat, in combinatie met corticosteroiden en <u>gelijktijdig met ciclosporine</u> . Streefwaarde volbloed dalspiegel 3-8 µg/l; dosisaanpassing kan met intervallen van 4-5 dagen. In de onderhoudsperiode moet de dosis ciclosporine worden verlaagd om de nierfunctie te verbeteren.	1C
SPC Afinitor (kanker) Scientific Discussion	everolimus + ciclosporine	toename AUC everolimus 2.7x en Cmax 1.8x door ciclosporine oraal. Voorzichtig bij combinatie, overweeg dosisreductie naar 5 mg per dag of 2.5 mg per dag. Er zijn echter geen klinische gegevens met deze dosisaanpassing. SciDi p.29 tabel 4: toename AUC everolimus van 74 naar 193 ng*h/ml (2.7x); p.24: drug interaction study A2304 met ciclosporine, 24 subjects, 2 x single doses, dosis everolimus 2 mg.	2C
SPC Votubia	everolimus + ciclosporine	zelfde getallen als Afinitor.	2C

Overig	Stof	Effect
SPC Votubia	everolimus + ciclosporine	- SEGA: halveer dagelijkse dosis - angiomyolipoom, epilepsieaanvallen geassocieerd met TSC: overweeg verlaging naar 5 mg/dag of naar 2.5 mg/dag
Afinitor prod.info USA www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022344s9s10lbl.pdf geraadpleegd 14-8-2012.	everolimus + ciclosporine	FDA approval 2012: non-cancerous kidney tumors (renal angiomyolipomas) not requiring immediate surgery in patients with TSC: 10 mg 1dd. If moderate inhibitors of CYP3A4 and/or P-glycoprotein (PgP) are required, reduce the AFINITOR dose to 2.5 mg once daily; if tolerated, consider increasing to 5 mg once daily. → GIC: noemt niet letterlijk ciclosporine, maar volgens SPC Afinitor valt ciclosporine onder matige remmers. → Werkgroep Oncolytica-interacties 28-11-2012: deze informatie niet overnemen, deze indicatie zullen we nooit zien
Kovarik JM. Transplant Proc 2006;38:3456-8 * Kovarik JM. Am J Transplant 2003;3:606-13.	everolimus + tacrolimus everolimus + ciclosporine	open-label exploratory trial bij 8 niertransplantatiepatiënten; deze kregen eerst mycofenolzuur + tacrolimus. Studieperiode 1 (dag 1-10): mycofenolzuur omgezet naar everolimus 1.5 mg 2dd. Everolimus C0 3.3 ng/mL, Cmax 10.4 ng/mL, AUC 58 ng x h/mL. Studieperiode 2 (dag 11 tot maand 3): halvering tacrolimus dosering. Everolimus C0 3.0 ng/mL, Cmax 8.2 ng/mL, AUC 49 ng x h/mL, eigenlijk geen verschil tov periode 1. → Auteurs: bij vergelijking van deze data met een eerdere studie* met 47 niertransplantatiepatiënten met dezelfde dosis everolimus maar dan icm ciclosporine, bleek de everolimus-exposure 2.5x hoger met ciclosporine dan met tacrolimus. Tacrolimus lijkt minimaal effect op everolimus te hebben in vergelijking met het effect van ciclosporine. → GIC: geen interactiestudie
Budde K. J Clin Pharmacol 2005;45:781-91.	ciclosporine + everolimus	geen effect van everolimus op kinetiek ciclosporine op dag 21; toename AUC0-12 (dose-normalized) gem. 15% met placebo en 7-43% op everolimus maar niet significant verschillend als gekeken wordt over alle dosescohorts en placebo. Multicenter, gerandomiseerd, double-blind, placebo-gecontroleerd, dose-escalating fase I studie. Regime: everolimus in verschillende doses (0.75-10 mg/dag) of placebo gedurende 28 dagen aan niertransplantatiepatiënten, stabiel op ciclosporine (Neoral). → GIC: geen interactiestudie
Hummel M. The Journal of Heart and Lung Transplantation 2005;24:S196-S200.	everolimus + ciclosporine	The Certican® Consensus Conference has produced guidelines to help physicians apply Certican® (everolimus) clinical trial data in clinical practice. Everolimus is indicated in combination with cyclosporine microemulsion (CsA; Neoral®) and corticosteroids for prophylaxis of acute rejection after heart transplantation. Target blood levels are 3 to 8 ng/ml, with 6 to 8 ng/ml considered the optimal range for most patients. Recommended CsA trough blood levels in patients receiving everolimus are 150 to 175 ng/ml for Months 1 to 3 post-transplant, around 135 ng/ml for Months 3 to 6, and <100 ng/ml after Month 6. It may be possible to discontinue steroids in patients receiving long-term everolimus and CsA.

Opmerkingen

GIC 13-4-17: nieuwe indicatie, refractaire epilepsieaanvallen geassocieerd met het tubereuze sclerose complex. Nogmaals naar het advies gekeken, optie 'of 5 mg om de dag' is vervangen door '2,5 mg/dag'.

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 28-11-2012: advies aangevuld voor nieuw geregistreerde toepassing: hormoonreceptor-positieve, HER2/neu-negatieve gevorderde borstkanker, in combinatie met exemestaan; dosis is dezelfde als bij gevorderd niercelcarcinoom en neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong. Bij combinatie met CYP3A4-remmer: overweeg dosisreductie naar 5 mg per dag of 5 mg om de dag.

→ GIC: zelfde advies als bij niercelcarcinoom en neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong.

Idem 01-12-2011: advies aangevuld voor nieuw geregistreerde toepassingen:

- Neuro-endocriene tumoren van pancreatische oorsprong (Afinitor): als bij niercelcarcinoom
 - SEGA (Votubia): overleg met de voorschrijver van everolimus. De productinformatie geeft een indicatie voor eventuele dosisaanpassing, deze is niet gebaseerd op klinische data: overweeg halvering van de dosering. SEGA: subependymale resucelastrocytomen, geassocieerd met tubereuze sclerosis complex.
- Werkgroep Interacties Oncologische middelen 20-7-2011: advies aangevuld en interactie beoordeeld, omdat everolimus nu ook bij niercelcarcinoom wordt toegepast. Advies: altijd overleg met voorschrijver van everolimus. De medisch-oncoloog verwacht niet deze interactie te zullen tegenkomen, de combinatie zit 'in de transplantatiehoek'. Everolimus is je laatste uitwijk, palliatief.

Stockley: ciclosporine verhoogt AUC everolimus, andersom heeft everolimus weinig effect op ciclosporine.

SPC Neoral, Sandimmune: everolimus niet genoemd.

PubMed 16-8-2012: geen extra info.

Risicofactoren	transplantatiepatiënten, verminderde nierfunctie
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 november 2012