

# Mycofenolzuur + rifampicine

8923a

MMF = mycofenolaat mofetil (prodrug)  
MPAG = MPA 7-O-glucuronide (inactief)

MPA = mycofenolzuur (actieve vorm)  
AcMPAG = MPA acyl glucuronide (actief)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Naesens M. Clin Pharmacol Ther 2006;80:509-21.	MMF + rifampicine	<p>8 dagen na start rifampicine:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- MPA: afname AUC<sub>0-12h</sub> van 79.2 naar 57.7 mg.h/l (17.5%), afname AUC<sub>6-12h</sub> 32.9% en Cmax van 33.4 naar 22.8 mg/l (18.7%);</li> <li>- AcMPAG: toename Cmax van 1.2 naar 2.2 mg/l (121%) en AUC<sub>0-12h</sub> van 5.47 naar 12.6 mg.h/l (193%), toename AUC<sub>6-12h</sub> 140%;</li> <li>- MPAG: toename Cmax van 124 naar 149 mg/l (27%) en AUC<sub>0-12h</sub> van 994 naar 1214 mg.h/l (34.4%), toename AUC<sub>6-12h</sub> 39.7%.</li> </ul> <p>Regime: 8 patiënten (niertransplantatie) op MMF 1g 2dd (n=7) en 0.75 mg 2dd (n=1); rifampicine 600 mg/dag gedurende 8 dagen.</p> <p>Afname MPA AUC<sub>0-12h</sub> (17.5%) komt vooral door afname AUC<sub>6-12</sub> (32.9%), wat duidt op verminderde enterohepatische kringloop.</p> <p>→ GIC: percentages lijken in 1e instantie niet te kloppen met de getallen uit tabel. Verschil komt omdat percentages eerst voor individuele patiënten zijn berekend en daarna zijn gemiddeld.</p> <p>Patiënten waren stabiel op onderhoudsdosering MMF en gebruikten uitsluitend low-dose methylprednisolon, géén calcineurineremmers of andere imm.suppres.</p> <p>AcMPAG is geassocieerd met typische bijwerkingen als diarree en anemie.</p>	3A
Kuypers DR. Clin Pharmacol Ther 2005;78:81-8.	MMF + rifampicine	<p>3x zo hoge dosering mycofenolzuur nodig na start rifampicine, van 2 naar 6g/dag bij man (hart-long-transplantatie); streefwaarde dalspiegel 2.5 mg/l niet bereikt (hoogste was 0.84 mg/l).</p> <p>Na verlagen rifampicine van 600 naar 450 mg/dag op dag 47 bleek hoogste dalspiegel 3.16 mg/l op dag 81.</p> <p>Regime: MMF 1g 2dd en tacrolimus; start rifampicine 600 mg/dag 13 dagen post-transplantatie, op dag 47 verlaagd naar 450 mg/dag.</p> <p>Kinetiekstudie, na 2 maanden rifampicine gestaakt, na 2 weken wash-out: toename AUC mycofenolzuur met 221%, afname Cl 69%.</p> <p>→ GIC: getallen voor Cl in tekst verschillen van die in tabel, maar percentages zijn wel hetzelfde (afname Cl in tekst van 163 naar 50.6 l/h (69%), in tabel van 16 naar 5 l/h (69%).)</p> <p>Hetzelfde gold voor tacrolimus, dosering van tacrolimus van 7 mg 2dd naar 22 mg 2dd op dag 74 (dalspiegel 11 ng/ml); streefwaarde dalspiegel 8-10 ng/ml.</p>	2B
SPC Cellcept	MMF + rifampicine	<p>afname AUC<sub>0-12h</sub> mycofenolzuur 18%-70%.</p> <p>Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met Cellcept en rifampicine in een afgenomen MPA blootstelling (AUC<sub>0-12h</sub>) van 18% tot 70%.</p> <p>Scientific Discussion: geen aanvullende informatie.</p> <p>→ GIC: nagevraagd bij fabrikant waar afname AUC 18-70% op is gebaseerd. Fabrikant geeft aan dat dit is op basis van Naesens 2006 en Kuypers 2005.</p> <p>Afname AUC 70% komt uit Kuypers 2005, maar is afgeleid van stijgen AUC na staken rifampicine.</p>	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Cellcept	MMF	Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-spiegels te controleren en de CellCept dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.
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 <sub>0-12h</sub> 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 <sub>0-12h</sub> lager dan 30 mg.h/l.

### Opmerkingen

WFG 13-5-2014: actie wordt Nee (ipv Ja), gezien de mate van afname. De WFG heeft, in navolging van het advies van een expert gekozen voor actie Nee. Reden is dat in Nederland veel centra niet aan therapeutisch drug monitoring van MPA doen, ondanks het feit dat bij een standaarddosering de AUC een enorme variabiliteit vertoont (verschil tussen patiënt met laagste versus hoogste AUC is in de orde van 10 mg\*h/L versus 100 mg\*h/L). Bij een dergelijke variabiliteit valt een verschuiving van de AUC met 18% in het niet.  
Score A voor afname MPA en score B voor 'hogere dosis MPA nodig'. De destijds toegekende score voor afname MPA was E; waarschijnlijk geredeneerd 'afname spiegel immunosuppressivum → transplantaatafstoting → E', analoog aan bijvoorbeeld ciclosporine waarbij er wel een directe relatie is tussen spiegel en effect. In het geval van mycofenolzuur is een afname MPA gezien, maar geen klinische gevolgen.

Stockley: dit lijken de enige 2 meldingen, maar kan potentieel gevaarlijk zijn (afstoting). Monitoren. Exacte mechanisme niet bekend, auteurs suggereren inductie glucuronidering door UGT van MPA en reductie van enterohepatische kringloop en absorptie.

SPC Myfortic: noemt geen mogelijke interactie met rifampicine/enzyminductoren.

SPC Rifadin: noemt wel ciclosporine.

SPC Rifampicine Sandoz: noemt immunosuppressiva zoals azathioprine, ciclosporine, leflunomide, tacrolimus en sirolimus. Rifampicine induceert naast CYP3A en CYP2C ook UDP-glucuronyltransferases.

PubMed: geen info voor overige enzyminductoren.

### Monitoren mycofenolzuur

Internist (2010) - clinical pharmacologist/nephrologist, Erasmus Medical Center): ofschoon een concentratie-effect-relatie is vastgesteld, en bij standaarddoseringen een grote interindividuele variabiliteit in de bereikte mycofenolzuurconcentratie bestaat, is het aanpassen van de dosis op basis van de gemeten concentraties niet algemeen gangbaar. In R'dam doet men dit wel, met eigen streefwaarden, zie:

- Am J Transplant 2009;9:1495-9: therapeutisch venster MPA AUC 30-60 mg\*h/l bij niertransplantatie, uitgaande van comedicatie ciclosporine. Bij AUC < 30 mg\*h/l neemt risico op acute afstoting toe.

Er is een verband voor effectiviteit in de concentratie-effect-relatie, vooral voor de MPA AUC, en in mindere mate voor C<sub>0</sub> (predose concentratie). Het verband voor toxiciteit in de concentratie-effect-relatie is minder overtuigend, de bovengrens is vooral gebaseerd op 'geen extra toename effectiviteit vanaf deze AUC'. Er zijn 2 gerandomiseerde prospectieve studies, met streefwaarde MPA AUC 40 resp. 45 mg\*h/l.

Voor lever-/harttransplantaties zijn minder gegevens beschikbaar. → WFG 2010: volgens dit artikel is een adequate spiegel vooral van belang in de eerste weken na transplantatie.

- Mycofenolzuur TDM, versie 18-09-2007 (definitief). www.nvza.nl. Geraadpleegd 5 maart 2010: meerdere mogelijkheden voor afnametijdstip, C<sub>0</sub> (dalspiegel, net voor volgende gift) of 'korte curve' op bv C<sub>0</sub>, C<sub>0.5</sub> en C<sub>2</sub> en vervolgens AUC schatten. Verschillende getallen voor nier-/lever-/hart- of stamceltransplantatie.

Alfanum. code	rifampicine: 3B			
---------------	-----------------	--	--	--

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

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	3B	Ja	Nee	13 mei 2014

# Mycofenolzuur + telmisartan

8923b

MMF = mycofenolaatmofetil (prodrug)

MPA = mycofenolzuur (actieve metaboliet)

ARB = angiotensine receptor blokker

MPAG = MPA 7-O-glucuronide (inactief)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Miura M. J Clin Pharm Ther 2009;34:683-92.	mycofenolzuur + telmisartan	34% lagere dosisgecorrigeerde AUC(0-6u) MPA (63 vs. 96 ng.h/ml/mg) en 29% lagere dosisgecorrigeerde AUC(0-12) MPA (98 vs. 138 ng.h/ml/mg) bij combi MMF + telmisartan vs. MMF zonder ARB. Geen significant verschil dosisgecorrigeerde Cmax MPA, dosisgecorrigeerde dalspiegel MPA en AUC ratio MPAG/MPA bij combi MMF + telmisartan vs. MMF zonder ARB. Geen verschil in farmacokinetiek MPA door valsartan en candesartan. Regime: MMF + telmisartan 40 mg 1 dd, valsartan 80 mg 1 dd, candesartan 8 mg 1 dd of geen ARB ;40 Japanse niertransplantatiepatiënten op tacrolimus MMF en prednisolon, clinical trial. Auteurs: telmisartan activeert PPAR-γ en induceert hierdoor UGT1A9. UGT1A9 is belangrijk bij glucuronidering van MPA naar inactieve metaboliet MPAG. Bij combinatie met telmisartan TDM MMF nodig.	3A
SPC Cellcept	mycofenolzuur + telmisartan	verlaging MPA-concentratie met ca. 30% door gelijktijdige toediening met telmisartan. Bij het vergelijken van transplantaatafstotingspercentages, percentages van transplantaatverlies of bijwerkingenprofielen tussen patiënten met MMF met en zonder gelijktijdige telmisartan medicatie, werden geen klinische consequenties van de farmacokinetische IA waargenomen. Mechanisme: telmisartan activeert PPAR-λ en induceert hierdoor UGT1A9 welke MPA metaboliseert.	1A

## Opmerkingen

Geen info interactie in SPC Micardis of generiek telmisartan.

Stockley: bespreekt Miura 2009. De verminderde blootstelling aan mycofenolzuur kan bij sommige patiënten klinisch relevant zijn. Wees daarom bedacht op de interactie wanneer de blootstelling aan mycofenolzuur afneemt of minder is dan gewenst. Voer periodieke TDM uit indien dit nog niet standaard gebeurt.

Alfanum. code	3A			
---------------	----	--	--	--

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

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	3A	Ja	Nee	5 april 2016

# Mycofenolzuur + norfloxacinem + metronidazol 8923c

MMF = mycofenolaatmofetil (prodrug)

MPA = mycofenolzuur (actieve metaboliet)

MPAG = MPA 7-O-glucuronide (inactief)

NOR = norfloxacinem

MET = metronidazol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Naderer OJ. J Clin Pharmacol 2005;54:219-26.	MMF + norfloxacinem en metronidazol	afname AUC0-last MPA met 33%, afname AUC0-last MPAG met 41% na eenmalig MMF i.c.m. NOR en MET; geen verschil in Cmax MPA, Cmax MPAG en Tmax MPA. Afname AUC0-48 MPAG met 24% (303→229 µg.h/ml) na eenmalig MMF i.c.m. MET. Geen verschil AUC en Cmax MPA na eenmalig MMF i.c.m. NOR of MET apart. Regime: RCT met 4 behandelperiodes. 1: MMF 1 gram alleen, 2: MMF + NOR 400 mg 2dd, 3: MMF + MET 500 mg 3dd, 4: MMF + NOR en MET. Washout 1 week tussen behandeling met antibiotica (AB). AB gedurende 5 dagen, MMF op dag 4 (2u na AB); 11 gezonde vrijwilligers. Auteurs: NOR + MET verlagen waarschijnlijk de endogene bacteriën in de darm welke een rol spelen bij de enterohepatische recirculatie van MPA.	3A
SPC Cellcept.	MMF + norfloxacinem en metronidazol	afname blootstelling aan MPA met 30% na 1 dosis MMF i.c.m. norfloxacinem en metronidazol. Geen verschil in blootstelling MPA in combinatie met norfloxacinem of metronidazol apart; gezonde vrijwilligers.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Norfloxacinem.	MMF + norfloxacinem en metronidazol	bij gezonde vrijwilligers die een combinatiebehandeling met norfloxacinem en metronidazol kregen, is een afgenomen biologische beschikbaarheid van mycofenolzuur gevonden.
Amerikaanse product informatie Cellcept <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label">www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label</a> . Geraadpleegd 22-1-2016.	MMF + norfloxacinem en metronidazol	getallen conform Naderer 2005. Onttraadt gebruik Cellcept + combinatie van NOR en MET.

## Opmerkingen

Geen informatie in SPC metronidazol en Hansten.

Stockley: bespreekt Naderer 2005 wat betreft MMF + NOR en MET. Ook bewijs voor IA met andere AB: amox/clav, ciprofloxacinem, darmdecontaminatie met nystatine, tobramycine en cefuroxim.

Antibiotica die darmbacteriën in aantal verminderen, kunnen MPA-spiegels verminderen met 1/3 tot 1/2.

Klinische relevantie hiervan is nog niet vastgesteld. Klinische monitoring wordt geadviseerd indien MMF tegelijk wordt gebruikt met AB welke invloed hebben op darmbacteriën of indien dergelijke AB gestaakt worden.

Wijst erop dat Amerikaanse fabrikant aangeeft dat de combinatie met NOR en MET vermeden moet worden.

Alfanum. code	3A			
---------------	----	--	--	--

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

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	3A	Ja	Nee	10 mei 2016

# Mycofenolzuur + ciprofloxacin

8923d

MMF = mycophenolaat mofetil (prodrug)  
MPAG = MPA 7-O-glucuronide (inactief)

MPA = mycophenolzuur (actieve vorm)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Borrows R. Ther Drug Monit 2007;29:122-6.	MPA + ciprofloxacin	afname Cmin MPA met 34-39%, 3 dagen na start ciprofloxacin. Na 14 dagen afname nog maar 17%. Drie dagen na staken ciprofloxacin MPA spiegels weer op normale niveau. Regime: niertransplantatiepatiënten op MMF en tacrolimus. Groep 1 (n=24) kreeg ciprofloxacin 500 mg 2 dd gedurende 7 dagen. Groep 2 (n=21) kreeg ciprofloxacin 500 mg 3 dd gedurende 14 dagen.	3A
SPC CellCept	MPA + ciprofloxacin	afname Cmin MPA van ong. 50% na start ciprofloxacin met clavulaanzuur. Effect leek te verminderen bij continueren antibioticumgebruik en verdween binnen paar dagen na staken.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC CellCept	MPA + ciprofloxacin	Verandering van Cmin is geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA-blootstelling. Bij afwezigheid klinisch bewijs transplantaatdysfunctie is wijziging dosering MMF niet nodig. Wel klinische controle tijdens en vlak na antibioticumbehandeling.

## Opmerkingen

Stockley: the available evidence suggests that antibacterials that can decimate gut bacteria might reduce levels of mycophenolic acid by up to one-third or one-half. The clinical relevance of these reductions has not been assessed. However, close clinical monitoring is advisable during concurrent use of the antibacterial and shortly after it is stopped.

SPC Ciprinol en Ciproxin: melden de interactie niet.

Advies internist-nefroloog: actie Nee. Vermoedelijk speelt de infectie ook een rol bij de effecten. Ciprofloxacin wordt vaak gegeven aan niertransplantatiepatiënten en wordt meestal maar 1 week gebruikt, om die reden terughoudend zijn met signaal.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	10 oktober 2017