

Ciclosporine + Imatinib

M1318

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Bleyzac N. Ther Drug Monit 2014;36:724-9. doi: 10.1097/FTD.0000000000000084.</p> <p>Ph+ ALL = Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia</p>	ciclosporine + imatinib	<p>case serie: toename ciclosporine dose-normalized Cmin (= ratio Cmin (ug/l):dagdosis (mg/kg)), 3-7 dagen na start imatinib: toename van gem. 33.5 ± 12.8 naar 58.8 ± 23.6. Gemiddelde toename in dose-normalized Cmin 78.3 ± 39.1% (= 1.7x).</p> <p>In de 2e week met imatinib was er nog een kleine toename dose-normalized Cmin naar 62.8 ± 31.8. Dosis ciclosporine verlaagd met 48% tot -78% tijdens gebruik imatinib om binnen streefwaarde te blijven. Na staken imatinib (vanwege toxiciteit) bij 3 kinderen nam de dose-normalized Cmin weer af van 39 naar 23 resp. van 84 naar 26 resp. van 56 naar 33. Regime: 6 kinderen (8-19 jaar) met Ph+ ALL op ciclosporine na hematopoetische stamceltransplantatie krijgen imatinib 280 mg/m²/dag, start tussen 40-74 dagen posttransplantatie. Streefwaarde ciclosporine Cmin 120 ng/ml, bij GVHD 150-200 ng/ml.</p> <p>Comedicatie aciclovir, fenoxymethylpenicilline, cotrimoxazol.</p> <p>Auteurs: mogelijk is dosisverlaging ciclosporine nodig. CYP3A4-remmende potentie imatinib is vergelijkbaar met dat van verapamil. DIPS score 6, interactie is 'probable'.</p>	2D
<p>Mulder KE. Invest New Drugs 2012;30:2400-2. doi: 10.1007/s10637-011-9769-3. pdf</p> <p>GIST: gastrointestinal stromal tumors</p>	ciclosporine + imatinib	<p>casus: man (72) met niertransplantaat sinds 23 jaar - toename serum creatinine van 123 naar 196 µmol/l (GIC: Clcr van 50 naar 29 ml/min) en volbloedspiegel ciclosporine 1.76x (79→139 µg/l), 7 dagen na start imatinib 400 mg/dag vanwege GIST; herstel naar baseline na staken imatinib</p> <p>- herstart imatinib 300 mg/dag: weer toename creat. naar 191 µmol/l en ciclosporine naar 109 µg/l (pos. rechallenge) binnen 7 dagen; imatinib onderbroken</p> <p>- herstart imatinib 100 mg/dag, weer toename creat naar 188 µmol/l. Besloten dat creat. tot 190 µmol/l acceptabel was; dosis ciclosporine verlaagd naar 50 mg 's morgens en 25 mg 's avonds (was 60 resp 50 mg), imatinib naar 200 mg/dag. Dit gaf een partial response gedurende 19 maanden ondanks lage Cmin imatinib. Patiënt is overleden, waarschijnlijk aan hartstilstand.</p> <p>Comedicatie: prednison, warfarine (atriumfib.), furosemide, allopurinol, enalapril, atorvastatine, diltiazem en Replavite® (vit.B+C).</p>	2D
SPC Neoral	ciclosporine + imatinib	Imatinib kan blootstelling en Cmax ciclosporine met ong. 20% verhogen. Geen andere nibben genoemd.	1A
Overig	Stof	Effect	
SPC Glivec	imatinib	imatinib verhoogt de gemiddelde Cmax 2x en AUC van simvastatine 3.5x. Voorzichtig bij combinatie met CYP3A4 substraten met nauw therapeutisch venster (bv. ciclosporine).	

Yamada M. Tohoku J Exp Med 2004;204:79-84.	ciclosporine + imatinib	toename ciclosporinespiegel na toevoegen imatinib 300 mg/dag bij 2 patiënten met myeloïde leukemie die stamceltransplantatie hadden ondergaan. → GIC: tabel 1 en fig. 1 zijn onduidelijk: dosering ciclosporine (CyA) opgegeven als div. (divided) en p.o., geen uitleg erbij. Niet af te lezen of CyA-spiegel wijzigt door aanpassen dosering of door toevoegen imatinib. Bij patiënt A spoort de dosering CyA (van 140 naar 60 mg) niet met de tabel; patiënt D gebruikt CyA heel kort; patiënt C gebruikt CyA na staken imatinib. → Werkgroep Oncolytica Interacties 14 oktober 2009: niet onderbouwend, want te veel onduidelijkheid.
--	----------------------------	---

Opmerkingen

Stockley: imatinib modestly increases tacrolimus levels and is predicted to increase sirolimus levels. It would be prudent to monitor tacrolimus, sirolimus and ciclosporin levels on starting or stopping imatinib.

FDA: imatinib is matige CYP3A4-remmer (Moderate; ≥ 2 but < 5 -fold increase in AUC or 50-80% decrease in CL).

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit>

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	27 januari 2016