

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Lee EB. Clin Pharmacokinet 2017;56:607-615. doi: 10.1007/s40262-016-0462-8.	simvastatine + sarilumab	simvastatine: afname AUC en Cmax met 45%, geen wijziging in Tmax of t1/2 β-OH-simvastatinezuur: afname met 36-37%, geen wijziging in Tmax of t1/2 Regime: simvastatine 40 mg, 1 dag voor en 7 dagen na sarilumab 200 mg s.c. injectie; 19 patiënten met actieve RA met verhoogd IL-6. Auteurs: the t1/2 of simvastatin did not change, suggesting an increase of the first-pass metabolism of simvastatin and less alteration of the elimination. IL-6 signaling and CYP3A4 activity were both indirectly measured through surrogate markers (i.e. CRP and simvastatin, respectively). The findings in this study are consistent with the hypothesis that IL-6Ra blockade with sarilumab decreases IL-6 signaling in patients with RA, leading to restoration of CYP3A4 enzyme activity. The modulation of IL-6 effect on CYP enzymes by sarilumab may be clinically relevant for CYP substrates with a narrow therapeutic index, where the dose is individually adjusted. GIC: studie om te kijken of behandeling met sarilumab leidt tot verlaging van IL-6 en daardoor weer tot herstel van de activiteit van CYP-P450. Om dit te meten voor CYP3A4 is simvastatine als CYP3A4-substraat gekozen.	3A
SPC Kevzara	simvastatine + sarilumab	zelfde getallen als Lee 2017. Simvastatine is een CYP3A4- en OATP1B1-substraat.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Kevzara	simvastatine + sarilumab	Voorzichtigheid is geboden bij toevoeging sarilumab aan CYP3A4-substraten (bijv. orale anticonceptiva of statines), omdat sarilumab het remmende effect van IL-6 kan omkeren en de CYP3A4-activiteit kan herstellen.

Opmerkingen

WFG: mechanisme 'herstel onderdrukte CYP-activiteit' kunnen we nog niet omarmen, is hooguit hypothese genererend.

PubMed: search op MESH-termen Drug Interactions AND Cytochrome P-450 CYP3A/metabolism AND Receptors, Interleukin OR Antibodies, Monoclonal, Humanized/pharmacology levert op: Lee 2017, in vitro data en een studie in ratten met RA naar verapamil+infiximab (infiximab increased cytochrome P450 enzymes content that had been diminished by pre-adjuvant arthritis but had no significant effect on verapamil protein binding. Infiximab partially restores hepatic cytochrome P450 enzyme contents. The effect of infiximab on the mean verapamil clearance was not significantly affected due, likely, to the lack of effect on plasma protein binding).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	3 april 2018

Simvastatine + Tocilizumab

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC RoActemra rev.22 29/09/2017 + data on file, studie WP18663 http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00365001?term=WP18663&rank=1	simvastatine + tocilizumab	afname simvastatinespiegels met 57%, 1 week na een enkele dosis tocilizumab bij RA patiënten; dit was tot een niveau gelijk aan of iets hoger dan geobserveerd bij gezonde mensen. Arm 1 (Experimental): tocilizumab (TCZ), 10mg/kg iv on day 8; MTX 10-25mg po/week; simvastatin 40mg po on days 1, 15 and 43 Arm 2 (Active Comparator): tocilizumab 10mg/kg iv on day 8; MTX 10-25mg po/week	1A

Overig	Stof	Effect
SPC RoActemra	simvastatine + tocilizumab	monitor geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4, CYP1A2, CYP2C9 en CYP2C19 bij starten of staken van tocilizumab. De expressie van deze CYP-enzymen wordt onderdrukt door IL-6; tocilizumab normaliseert de expressie van deze CYP-enzymen. EPAR p. 20: There is an ongoing study (WP18663) in 24 RA patients to investigate the PK of MTX and the CYP3A4 substrate simvastatin in combination with a single i.v. dose of 10 mg/kg tocilizumab. Since MTX and simvastatin are important co-medications in RA patients the results of this study are not without significance. This issue is addressed in the Risk Management Plan (RMP). → GIC: simvastatine komt niet terug in RMP. Vragen aan fabrikant: Hoe was de studie-opzet; Wat zijn de gemeten simvastatinespiegels vóór en na toediening van tocilizumab; . Op welke tijdstippen zijn de simvastatinespiegels gemeten; Was de spiegel ook zo verlaagd na bv een dag; Wat bedoelt het SPC met de passage 'Dit was tot een niveau gelijk aan of iets hoger dan geobserveerd bij gezonde mensen'? Gezonde mensen gebruiken geen simvastatine en ook geen tocilizumab. → Antwoorden fabrikant: PK analyse is gedaan gedurende de dagen van toediening van simvastatine. De precieze waarden kan ik helaas niet geven, sommige data zijn alleen voor intern gebruik. De conclusies die uit de data komen zijn beschreven in de SPC. Door de daling van de simvastatinespiegel van 57% kom je op een spiegel die vergelijkbaar tot net iets hoger is dan je zou verwachten bij personen die geen RA hebben en geen TCZ gebruiken. Met 'gezond' worden personen bedoeld die een normale CYP3A4 productie hebben, en die dus geen verlaging van de CYP3A4-productie door RA hebben.

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	11 mei 2010