

# Mycofenolzuur + Telmisartan

M8526

MMF = mycofenolaatmofetil (prodrug)

MPA = mycofenolzuur (actieve metaboliet)

ARB = angiotensine receptor blokker

MPAG = MPA 7-O-glucuronide (inactief)

| Onderbouwend                                     | Stof                           | Effect                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Code |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Miura M.<br>J Clin Pharm Ther<br>2009;34:683-92. | mycofenolzuur +<br>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.<br>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.<br>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 +<br>telmisartan | ↓ MPA-concentratie met ca. 30% door gelijktijdig telmisartan. Bij het vergelijken van transplantaat-afstotingspercentages, percentages van transplantaatverlies of bijwerkingenprofielen tussen patiënten met MMF met en zonder gelijktijdige telmisartan medicatie, werden geen klinische consequenties van de farmaco-kinetische 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.

## 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 comedicaatie 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 C0 (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, C0 (dalspiegel, net voor volgende gift) of 'korte curve' op bv C0, C0.5 en C2 en vervolgens AUC schatten. Verschillende getallen voor nier-/lever-/hart- of stamceltransplantatie.

|             |   |
|-------------|---|
| Risicogroep | - |
|-------------|---|

|                | Interactie | Actie | Datum        |
|----------------|------------|-------|--------------|
| Beslissing WFG | Ja         | Nee   | 5 april 2016 |