

Everolimus

Synoniemen

Afinitor, Certican, Votubia, Xience, Xience V

Laatst bijgewerkt:

donderdag 16 oktober 2014 20:48:00

- Top
- Inleiding
- Doseringsrichtlijnen
- Referentiewaarden
- Spiegelafname
- Interpretatie resultaten
- Toxiciteit
- Achtergrondinformatie
- Interacties
- PK parameters
- Populatiemodellen
- Literatuur
- Colofon
- Bijlage
- Revisie

Indicatiegebied: profylaxe van afstoting na allogene orgaantransplantatie, gemetastaseerd niercelcarcinoom, gemetastaseerde neuro-endocriene tumoren, gevorderd hormoongevoelig HER-2 negatief mammacarcinoom, subependymale reuscelastrocytomen (SEGA 1,2).

Monstermateriaal: EDTA buis, bepaling in volbloed

Afnametijdstip: Dalspiegel, eventueel spiegels na de gift voor AUC berekening

Bewaarcondities: 2-8 °C, in de koelkast

Interpretatie: Afhankelijk van indicatie, zie tabel Doseringsrichtlijnen/ Referentiewaarden

Inleiding

Everolimus (EVL) is een remmer van mTOR (mammalian target of rapamycin). Het mTOR kinase is onderdeel van een cascade die een belangrijke rol speelt in cellulaire processen als proliferatie, survival en angiogenese. Everolimus ontleent zijn functie als immunosuppressivum door de proliferatie en activatie van T-cellen te remmen. Everolimus werd als eerste toegepast bij allogene nier- en harttransplantaties ter voorkoming van rejectie van het transplantaat, maar wordt nu ook toegepast in de oncologie zoals bij gemetastaseerd niercel-caricoom en mamacarcinoom. Everolimus wordt vaak gecombineerd met ciclosporine (CsA). Het is op zichzelf niet nefrotoxisch, maar de combinatie everolimus en ciclosporine is meer nefrotoxisch dan ciclosporine alleen. Everolimus heeft een smalle therapeutische index en een grote variabiliteit in farmacokinetiek. Het is uitsluitend als tablet beschikbaar.

Doseringsrichtlijnen

Indicatie	Dosering	Streefwaarde dal (µg/L)	Streefwaarde AUC ₀₋₁₂ (µg*h/L) ¹	Referentie

Nier- en harttransplantatie (start zsm na Tx)	2dd 0,75 mg	3 – 8		1, 2
Niertransplantatie 6mnd na Tx	Duo ² therapie	6 – 8	120	beleid LUMC AMC, 3, 4
	Triple ³ therapie	2,5 – 4	60	beleid LUMC AMC
Levertransplantatie (start 4 wk na Tx)	2dd 1 mg	3 - 8 4 - 10		1 beleid LUMC
Pediatrische patiënten, niertransplantatie	2dd 0,8 mg/m ² (max 1,5 mg) ³	> 3		5
Oncologische toepassing Niercelcarcinoom Neuro-endocriene tumoren Mamma carcinoom SEGA	1dd 10 mg	5 - 15		2

¹ Obv trapezoidaal regel

² Duo therapie: predisolon + EVL

³ Triple therapie: prednisolon + CsA + EVL

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Monsterafname:

TDM van everolimus gebeurt meestal op basis van de dalspiegel, afgenomen vlak voor de volgende gift. Het is ook mogelijk om TDM uit te voeren op basis van een AUC. Het is tot op heden onduidelijk welke methode de voorkeur heeft. Er zijn wel streefwaarden voor de AUC geformuleerd, zie hiervoor tabel Doseringsrichtlijnen/ Referentiewaarden. Een AUC kan worden bepaald met behulp van de trapezoidaal regel, hiervoor is wel de afname van meerdere spiegels na de gift noodzakelijk.

Wanneer een farmacokinetisch model wordt toegepast, is het mogelijk om op basis van minder spiegels de AUC te berekenen. Zo is het mogelijk om op basis van de dalspiegel en een spiegel 2 uur na de gift (C2) een goede AUC-schatting te maken. Een alternatief is AUC op basis van 3 spiegels: dalspiegel C0, C1 en C3 (4).

Interpretatie resultaten

De door de fabrikant (1) genoemde streefwaarden zijn op basis van chromatografische analyse. Moes et al. en Koster et al. rapporteren dat bepaling van everolimus m.b.v. FPIA 23-30% hogere waardes geeft in vergelijking tot LC-MS/MS (6, 7).

Toxiciteit

De ervaring met overdosering van everolimus bij de mens is zeer beperkt. Er is een enkel geval bekend van een accidentele inname van 1,5 mg everolimus bij een 2-jarig kind waarbij geen bijwerkingen werden waargenomen. Enkelvoudige doses tot 25 mg werden toegediend aan transplantatiepatiënten met aanvaardbare acute tolerantie (1).

Algemene ondersteunende maatregelen moeten worden getroffen in alle gevallen van overdosering (1).

Achtergrondinformatie

Na orale toediening worden piekconcentraties van everolimus waargenomen na 1 tot 2 uur. De relatieve biologische beschikbaarheid van de dispergeerbare tablet ten opzichte van de gewone tablet is 0,90 (2).

Everolimus wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, CYP3A5 en CYP2C8 en is tevens substraat voor P-glycoproteïne (P-gp, ABCB1). Er ontstaan inactieve metabolieten, 80% wordt uitgescheiden met de feces en 5% met de urine. De halfwaardetijd is circa 30 uur (2). Deze halfwaardetijd en klaring is sterk afhankelijk van gelijktijdig gebruik van ciclosporine. De klaring van everolimus in combinatie met ciclosporine is circa de helft in vergelijking met everolimus duotherapie (waarbij everolimus wordt gecombineerd met corticosteroiden)(4,8).

Effect van voedsel

Everolimus C_{max} en AUC worden gereduceerd met 60% en 16% wanneer de tabletformulering wordt ingenomen met een vetrijke maaltijd. Om de variabiliteit in opname te beperken moet everolimus consequent met of zonder voedsel worden ingenomen.

Effect van nierfunctie

Omdat everolimus niet renaal geklaard wordt, zijn er geen dosisaanpassingen nodig bij verminderde nierfunctie.

Effect van leverfunctie

De dosis dient te worden verlaagd tot ongeveer tweederde van de normale dosis bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie A), tot ongeveer de helft van de normale dosis bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie B) en tot ongeveer eenderde van de normale dosis bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh classificatie C) (2). Bij patiënten met verminderde leverfunctie wordt nauwkeurige controle van everolimus (dal-)spiegels aanbevolen (1). Bij leverfunctiestoornis is de ondergrens voor de indicatie SEGA verlaagd, zodat de streefwaarden 3-15 µg/L worden (2).

Effect van genotype

Er zijn tot op heden geen duidelijke aanwijzingen dat polymorfismen in CYP3A4, CYP3A5 of ABCB1 een effect hebben op de farmacokinetiek van everolimus (4).

Interacties

Everolimus wordt gemetaboliseerd door CYP3A4, CYP3A5 en CYP2C8 en is tevens substraat voor P-gp. Het remt CYP3A4, CYP2D6 en P-gp (2, 4).

Everolimus wordt vaak in combinatie gegeven met ciclosporine. Het is bekend dat ciclosporine het metabolisme van everolimus remt, wat leidt tot een forse toename (1,5-3x) in AUC (9).

Wanneer everolimus met een calcineurine remmer (CNI, tacrolimus of ciclosporine) wordt gecombineerd is het vaak mogelijk om de dosering van de CNI te verlagen. Door de dosering van de CNI te verlagen, is de kans op nefrotoxiciteit van de CNI lager.

Voor overige interacties met everolimus wordt verwezen naar het Informatorium Medicamentarium (2).

PK parameters

	Cl (L/hr)	t _{max} (h)	Ref.
Niertransplantatie, 6 mnd na Tx, duotherapie ²	17,9	1-2 uur	4

term=Figueiredo%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11808830), Rouilly M
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

term=Rouilly%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11808830), Frazier OL
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

term=Frazier%20OL%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11808830), Rordorf C
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

term=Rordorf%20C%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=11808830). Differential influence of two
cyclosporine formulations on everolimus pharmacokinetics: a clinically relevant pharmacokinetic
interaction. *J Clin Pharmacol.* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>?

term=everolimus+AND+ciclosporin+AND+AUC+AND+168##) **42** 95-9 (2002).

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: M.H. ten Brink, D.J.A.R. Moes en M.G.G. Sturkenboom

Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers,
Januari 2014.

Bijlage

Bijlage

Revisie