

azolen

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Heinig R. Eur J Clin Pharmacol 1999;55:57-60.	nisoldipine + ketoconazol	7 vrijwilligers ketoconazol of niets, op dag 5 nisoldipine: toename AUC en Cmax nisoldipine 24x resp 11x. Toename hartslag met 16 bpm, afname bloeddruk 7.5 mm Hg systolisch en 6 diastolisch. 1 man lichte hoofdpijn, 1 man orthostatische dysfunctie en duizelig bij combinatie met ketoconazol.	3B
Jalava KM. Clin Pharmacol Ther. 1997;61:410-5.	felodipine + itraconazol	9 vrijwilligers met itraconazol of placebo, op dag 4 felodipine: - toename Cmax 775%, AUC 634%, t1/2 171% - effect felodipine op daling bloeddruk en toename hartslag groter tijdens itraconazol behandeling dan placebo. - 1 man migraine tijdens itraconazol vs lichte hoofdpijn tijdens placebo; 1 vrouw misselijk en hoofdpijn tijdens itraconazol; verder lichte hoofdpijn bij 4 tijdens itraconazol, 3 bij placebo	3B
Neuvonen PJ. J Am Acad Dermatol 1995;33:134-5.	felodipine + itraconazol	- 2 cases van enkeloedeem na toevoegen itra aan felo, reversibel na staken itra. Bij 1 casus spiegels gemeten en rechallenge: toename AUC felo 4x	2B
	isradipine + itraconazol	- 1 casus enkeloedeem na toevoegen itra aan isradipine	1B
Taylor SAN. Arch Dermatol 1996;132:350-2. + Arch Dermatol 1996;132:1374	nifedipine + itraconazol	enkeloedeem na toevoegen itraconazol aan nifedipine, rechallenge 2x, 2e keer geen oedeem. Toename dalspiegel nifedipine van 12.7 naar 56.1 ng/ml; afname bloeddruk van 147/83 naar 128/72 mmHg → GIC: correctie op figuur in Arch Dermatol p. 1374.	2B
Anoniem. GeBu 2002;36:71-72.	nifedipine + itraconazol	oedeem in onderbenen en knieën 4 dagen na toevoegen itra (2dd 200 mg) aan chronisch nifedipine (60mg/dag).	1B
Kremens B. Br J Clin Pharmacol 1999;47:707-8.	nifedipine + fluconazol	casus: hoofdpijn, palpitations en toename bloeddruk van 152/84 (dag) en 143/75 (nacht) naar 169/97 resp 161/84 mm Hg <u>na staken</u> fluconazol. Afname piekspiegels van 213 naar 79 µg/l en AUC van 728 naar 268 µg*hr/l. na staken fluconazol.	2B

Overig	Stof	Effect
Rosen T. Arch Dermatol 1994;130:260-1.	itraconazol + nifedipine	2 cases over oedeem als bijwerking van itraconazol, maar 1 van de patiënten gebruikte ook nifedipine. Enkeloedeem is een bijwerking van dihydropyridines bij hogere spiegels, maar is ook een zeldzame bijwerking (0,05-1%) van itraconazol.
SPC Norvasc	amlodipine + CYP3A4-remmers	combinatie met krachtige of matige CYP3A4-remmers kan blootstelling aan amlodipine significant verhogen. Dit effect kan sterker zijn bij ouderen. Klinische bewaking en dosisaanpassing kunnen dus nodig zijn.
SPC Adalat	nifedipine + CYP3A4-remmers	cimetidine verhoogt plasmaconcentratie nifedipine. Bloeddruk bewaken en evt dosering aanpassen bij gelijktijdig gebruik erytromycine, fluoxetine, proteaseremmers, azoolderivaten.
SPC Nimotop, Baypress, Lerdip, Cyress	nimodipine/nitrendipine/lercanidipine/barnidipine	middelen waarvan bekend is dat ze CYP3A4 remmen of stimuleren kunnen absorptie of eliminatie nimodipine/nitrendipine/lercanidipine/barnidipine veranderen.
SPC Plendil	felodipine	spiegel felodipine verhoogd door enzyminhiberende stoffen (zoals cimetidine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol, grapefruitsap).
SPC Cardene, Motens	nicar/lacidipine	cimetidine kan spiegels nicardipine/lacidipine verhogen.
SPC Lomir	isradipine	dosering in combinatie met cimetidine 50% verlagen.

SPC Nizoral	dihydropyridines + itraconazol	voorzichtig bij combinatie met calciumkanaalblockers, gezien het verhoogde risico van hartfalen. Naast mogelijke farmacokinetische interacties met CYP3A4 kunnen calciumkanaalblockers een negatief inotropoep effect hebben dat aanvullend kan zijn op dat van itraconazol.
SPC voriconazol	dihydropyridines + voriconazol	voriconazol kan plasmaconcentraties van stoffen gemetaboliseerd door CYP3A4, CYP2C19 en CYP2C9 laten toenemen.
Zhu Y. Drug Metab Dispos 2014;42:245-9.	amlodipine	in vitro studie metabolisme amlodipine: CYP3A4 speelt belangrijke rol bij dehydrogenatie van amlodipine tot pyridinemetaboliet, de belangrijkste metaboliet.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 2-12-2019: bij fluconazol 150 mg 1-malig of 150 mg 1x per week is geen actie nodig.
 Hansten top 100: fluconazol 100 mg/dag geeft weinig CYP3A4-remming; bij 200-400 mg/dag is dit meer.
 Werkgroep Interacties 11-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

WFG 24-3-2015: amlodipine koppelen, er is bewijs met claritromycine/erytromycine, zie 345b.
 Pubmed 21-11-14: gezocht op zoektermen amlodipine, drug interactions, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, erytromycine, claritromycine, CYP3A4-remmers

WFG 23-3-2004: voriconazol (sterke remmer) koppelen op basis van analogie.

Stockley: "felodipine+itraconazole appears to be established and clinically important"

Hansten: the top 100 drug interactions - A guide to patient management (2001):
 Nifedipine, felodipine: substraat 3A4, remmer P-gp
 Nicardipine: substraat 3A4, remmer P-gp, zwakker remmer 3A4
 Nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, amlodipine, isradipine: substraat 3A4.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019

Dihydropyridines + CYP3A4-remmers

erytromycine/claritromycine/fluoxetine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gandhi S. JAMA 2013;310:2544-53.	amlodipine, felodipine, nifedipine + claritromycine	retrospectieve cohortstudie onder 190309 ouderen ≥ 65 jaar met chronisch gebruik calciumantagonist en nieuw voorgeschreven co-medicatie claritromycine (studiegroep, n=96226) of azitromycine (referentiegroep, n=94083). Meest gebruikte calciumantagonist was amlodipine (meer dan 50% patiënten). Primaire uitkomstmaat ziekenhuisopname met acuut nierfalen, secundaire uitkomstmaten ziekenhuisopname door hypotensie en all-cause-mortality. <u>Risico op ziekenhuisopname met acuut nierfalen:</u> Ca-antagonist algemeen: 0.44% (claritromycine) vs 0.22% (azitromycine), OR 1.98, NNH 464. amlodipine: 0.40% vs. 0.25%, OR 1.61, NNH 663. nifedipine: 0.78% vs. 0.15%, OR 5.33, NNH 160. felodipine: 0.46% vs. $\leq 0.16\%$, OR 2.97. <u>Risico op ziekenhuisopname met hypotensie:</u> Ca-antagonist algemeen: 0.12% (claritromycine) vs. 0.07% (azitromycine), OR 1.60. <u>Risico op all-cause-mortality:</u> Ca-antagonist algemeen: 1.02% (claritromycine) vs. 0.59% (azitromycine), OR 1.74.	2E
Wright AJ. CAMJ 2011;183:303-7.	nifedipine, felodipine + erytromycine, claritromycine	retrospectieve case-cross-over cohortstudie onder 999234 patiënten ≥ 66 jaar met chronisch gebruik calciumantagonist. Primaire uitkomstmaat: ziekenhuisopname door hypotensie of shock. Significante correlatie tussen ziekenhuisopname en gebruik erytromycine of claritromycine bij gebruikers van amlodipine, felodipine en nifedipine. Geen significante correlatie voor azitromycine. Ca-antagonist + erytromycine: OR 3.40 (1.25-2.78) Ca-antagonist + claritromycine: OR 4.25 (2.23-7.97) Ca-antagonist + azitromycine: OR 1.20 (0.52-2.78) → auteurs: beperking studie o.a. dat oorzaak hypotensie niet is vastgesteld, de hypotensie / shock kan ook veroorzaakt zijn door infectie ipv geneesmiddel. → WFG: geen aparte analyse voor amlodipine gedaan, dus niet scoren voor amlodipine.	2D
Gerónimo-Pardo M. Ann Pharmacother 2005;39:538-42.	nifedipine + claritromycine	bij toevoeging van claritromycine aan nifedipine is vasodilatatoire shock gemeld.	1B
Bailey DG. Clin Pharm Ther 1996;60: 25-33.	felodipine + erytromycine	12 vrijwilligers: felodipine alleen vs erytromycine 4dd 250 mg met op dag twee felodipine erbij: toename AUC felodipine van 25,8 naar 64,3 ng*hr/ml, Cmax van 3,3 naar 7,5 ng/ml en t1/2 van 6,9 naar 11,1 uur.	3A
Liedholm H. DICP, Ann Pharm 1991;25:1007-8.	felodipine + erytromycine	vrouw op felodipine, krijgt kuur erytromycine 7 dagen. Na 2-3 dagen palpaties (waardoor werken onmogelijk), blozen en omvangrijk oedeem benen. Bloeddruk gedaald van 120/90 naar 110/70 mmHg. Dalspiegel felodipine 6 nmol/l. Na kuur verdwijnen klachten en felo spiegel < 2 nmol/l.	2B
Sternbach H. J Clin Psychopharmacol 1991;11:390-1.	nifedipine + fluoxetine	misselijkheid, blozen, buitensporige warmte 1 week na toevoegen fluoxetine aan nifedipine 60 mg/dag. Symptomen verdwijnen na halvering dosis nifedipine	1B

Azaz-Livshits TLT. Pharmacopsychiat 1997;30:274-5.	nifedipine + fluoxetine	vrouw (80) op nifedipine. 18 dagen na start fluoxetine: tachycardie (120 bpm), hypotensie (90/50 mm Hg) en hevige zwakte (staan niet mogelijk). Herstel binnen week na staken fluoxetine	1B
--	----------------------------	---	----

Overig	Stof	Effect
SPC Klacid, Erytrocin	claritromycine / erytromycine	claritromycine / erytromycine voorzichtig gebruiken bij patiënten behandeld met CYP3A-substraten, vooral wanneer het CYP3A-substraat een kleine therapeutische breedte heeft en/of in hoge mate gemetaboliseerd wordt door dit enzym.

Opmerkingen

Stockley (noemt studie Gandhi 2013 nog niet): heeft geen bewijs voor amlodipine. The interaction between calcium-channelblockers and macrolides would appear to be established and clinically important, although its incidence is probably low. Anticipate the need to reduce the felodipine or verapamil dose. Evidence for other calcium-channelblockers is limited, but given the way many interact with other CYP3A4-inhibitors, until more is known it would seem prudent to be alert for increased effects if they are given erythromycin, clarithromycin and also telithromycin. Monitor for effects such as hypohesion, headache, flushing and oedema, and reduce the calcium-channelblocker dose when necessary.

WFG 7-12-2010: fluvoxamine niet meer koppelen op basis van analogie met fluoxetine (was tot 1-1-11 wel het geval).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Dihydropyridines + CYP3A4-remmers

C

cimetidine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Smith SR. Br J Clin Pharmac 1987;23:311-5.	nifedipine	12 vrijwilligers: toename Cmax van 132 naar 218 ng/ml en AUC van 366 naar 649 ng*uur/ml, enkele dosis nifedipine na 5 dagen cimetidine 12 vrijwilligers: toename Cmax van 56 naar 93 ng/ml en AUC van 134 naar 258 ng*uur/ml, na 5 dagen nifedipine en cimetidine	3A 3A
Schwartz JB. Clin Pharm Ther 1988;43:673-80.	nifedipine	11 vrijwilligers: toename Cmax van 165 naar 264 ng/ml, AUC van 381 naar 687 ng*uur/ml, één dosis nifedipine na 1 week cimetidine. Max toename hartslag 9 vs 19 (nifedipine alleen vs met cimetidine) (liggend) en 13 vs 26 (staand). 11 vrijwilligers: toename Cmax van 173 naar 242 ng/ml en AUC van 362 naar 552 ng*uur/ml, na 1 week nifedipine en 2 weken cimetidine. Meer hoofdpijn gemeld in cimetidine groep	3B 3B
Renwick AG. Eur J Clin Pharmacol 1987;32:351-5.	nifedipine	8 vrijwilligers: toename Cmax en AUC met 84% na 1 dag cimetidine, geen significant verschil hartslag en bloeddruk	3A
Khan A. Br J Clin Pharmac 1991;32:519-22.	nifedipine	18 vrijwilligers: toename Cmax van 33 naar 76 µg/l en AUC van 105 naar 211 µg*uur/l, na 4 dagen nifedipine en cime. Geen verschil klinische respons (pols, bloeddruk, ECG)	3A
Kirch W. Arch Toxicol Suppl 1984;7:256-9. <i>poster/abstract</i>	nifedipine	6 vrijwilligers: toename Cmax en AUC met ong. 80% 7 hypertensiepatiënten: afname bloeddruk van 127 naar 109 mm Hg (nifedipine) en naar 95 mm Hg (cimetidine erbij).	0B
Mück W. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:325-8.	nimodipine	8 vrijwilligers: toename Cmax van 20.4 naar 31.5 µg/l en AUC van 32 naar 55.8 µg/uur, na 7 dagen nimo en cime). Geen klinische veranderingen (bloeddruk, pols, tolerantie)	3A
van Harten J. Clin Pharmacol Ther 1988;43:332-41.	nisoldipine	8 vrijwilligers: toename biol. beschikbaarheid van 3.9 naar 5.7% en Cmax van 5.8 naar 8.8 ng/ml (8 pat, 1 dag cime). Geen klinische verandering (bloeddruk, pols)	3A
Soons PA. Clin Pharmacol Ther 1991;50:394-403.	nitrendipine	9 vrijwilligers: toename AUC 154%, na 15 uur cimetidine. Geen klinische veranderingen (bloeddruk, pols, tolerantie)	3A

Ontkrachtend	Stof	Effect
Kirch W. J Cardiovasc Pharmacol 1984; 6 Suppl 7:S982-5. <i>poster/abstract</i>	nitrendipine	geen significant effect van cimetidine 1g/dag op Cmax en AUC nitrendipine bij 6 vrijwilligers die nitrendipine kregen.

Opmerkingen

Stockley: interactie cimetidine met nifedipine staat vast, gebruik vermijden of letten op bijwerkingen en dosis eventueel aanpassen. Er is ook bewijs dat de interactie optreedt met felo-, laci-, nimo-, nisol- en nitrendipine, maar dit lijkt voor alsnog klinisch niet relevant.

SPC Norvasc: Cimetidine verandert kinetiek amlodipine niet.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		