

Simvastatine/Atorvastatine + Itraconazol/ MFB 511A Flu/ketoconazol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kahri J. Eur J ClinPharmacol 2005;60:905-7.	atorvastatine + fluconazol	dyspnoe, oligurie, rabdomyolyse, progressieve myopathie en uiteindelijk nierfalen, 3 weken na start atorvastatine 40 mg/dag bij patiënt (76) op fluconazol. Overleden t.g.v. multi-orgaanfalen.	1E
Kantola T. ClinPharmacolTher 1998;64:58-65.	atorvastatine + itraconazol	toename AUC atorvastatinezuur 3x (van 51 naar 162ng*h/ml) en t1/2 van 7 naar 20.3 h; Cmax niet significant gewijzigd. Regime: itraconazol 200 mg/dag gedurende 5 dagen, op dag 4 atorvastatine 40 mg 1x; 10 gez. vrijwilligers	3A
SPC Lipitor	atorvastatine + itraconazol	toename AUC atorvastatine 3.3x door itraconazol 200 mg 1dd gedurende 4 dagen (atorvastatine 40 mg 1x); combinatie bij voorkeur vermijden, of lage dosis atorvastatine en bij >40 mg klinische controle	1A
Tiessen RG. NedTijdschrGeneesk 2010;154:657-9.	simvastatine + itraconazol	rabdomyolyse, CK 145800 E/l, 6 dagen na (her)start simvastatine door man (58) op itraconazolkuur 100 mg 2dd. Bij start itraconazol was simvastatine vervangen door pravastatine, maar de patiënt is na enkele weken op eigen initiatief weer met simvastatine doorgegaan.	1E
Maxa JL. Ann Pharmacother 2002;36:820-3.	simvastatine + itraconazol (en ciclosporine)	rabdomyolyse (spierzwakte, CK 1414 IE/l), 3-4 weken na start itraconazol 200 mg 2dd gedurende 4 weken bijharttransplantatiepatiënt op ciclosporine 75 mg 2dd, simvastatine 40 mg/dag, mycofenolzuuren gemfibrozil. Simvastatine gestaakt, veel complicaties, uiteindelijk overleden aan multi-orgaanfalen tgv sepsis en mogelijk rabdomyolyse. Vóór toevoeging van itraconazol was de patiënt al maanden stabiel op de combinatie met oa simvastatine en ciclosporine. → WFG 13-9-2011: telt wel mee, is niet echt een '3-hoeks-relatie'; je kunt mooi het verloop in de tijd volgen, zeer suggestief voor itraconazol.	1E
Horn M. Arch Dermatol 1996;132:1254.	simvastatine + itraconazol	rabdomyolyse binnen 3 weken na start itraconazol	1E
Segaert MF. NephrolDial Transplant 1996;11:1846-7.	simvastatine + itraconazol	rabdomyolysebinnen 2 weken na start itraconazol; vervolgstudie bij vrijwilligers: toename spiegel simvastatine (12x)	1E 3A
Malouf MA. Aust N Z J Med 1997;27:186.	simvastatine + itraconazol	rabdomyolyse binnen 3 weken na start itraconazol; patiënt gebruikte ook ciclosporine (longtransplantatie)	1E
Neuvonen PJ. ClinPharmacolTher 1998;63:332-41.	simvastatine + itraconazol	toename AUC simvastatine (10x) en toename AUC actieve metaboliet (19x) en t 1/2 (25%) Regime: itraconazol 200 mg 1dd 4 dagen, op dag 4 simvastatine 40 mg 1x; 10 vrijwilligers	3A
Gilad R. ClinNeuropharmacol 1999;22:295-7.	simvastatine + ketoconazol	- rabdomyolyse (progressieve spierzwakte, myoglobine in urine), 3 weken na start ketoconazol 200 mg/dag bij man (73) op simvastatine 20 mg/dag. CK 43900 E/l. Herstel na staken beide middelen.	1E
	simvastatine + ketoconazol	- rabdomyolyse (gegeneraliseerde spierzwakte, spierpijn, myoglobine in urine), 4 weken na start ketoconazol 400 mg/dag bij vrouw (54) op simvastatine 20 mg/dag. De symptomen ('uncomfortable', griepachtige symptomen) begonnen al een paar dagen na start ketoconazol. CK 31200 E/l. Herstel na staken beide middelen.	1E

Doran E. AustPres 2012;35:88-9.	simvastatine + voriconazol	rabdomyolyse (acute zwakte, functieverlies), CK 23200 E/l (normale range 34-145 E/l), 32 dagen na start voriconazol 200 mg 2dd bij vrouw (85) op simvastatine 20 mg/dag; beide middelen gestaakt, verbetering labwaarden, maar patiënt toch overleden aan respiratoir falen tgv spierzwakte; patiënte had verminderde nierfunctie en comorbiditeiten (diabetes, hypercholesterolemie, hypertensie, glaucoom, chronische nierziekte). Auteurs: ziekenhuis wist niet van simvastatine-gebruik, dit kwam van 'thuis', daarom is de interactie pas laat gesignaleerd.	1E
SPC Zocor	simvastatine + itraconazol	toename blootstelling aan simvastatinezuur (actieve bèta-hydroxyzuurmetaboliet) met > factor 10	1A
Shaukat A. Ann Pharmacother2003;37:1032-5.	simvastatine + fluconazol	patiënt (83) met hartfalen, hypothyreoïdie, hyperlipidemie, en chemotherapie voor acute myeloïde leukemie. Medicatie: simvastatine, levothyroxine, digoxine. Na chemotherapie toegevoegd: fluconazol, aciclovir, levofloxacin. Na 1 week: rabdomyolyse, ernstige spierzwakte; CK 52716 E/l (stijgt nog tot 87833 E/l op dag 11); CKMB (MB = 'musclebrain') 81.5 ng/ml; toename creatinine van 0.9 naar 1.2 mg/dl; tevens hypothyreoïdie (TSH 37,7 mE/l, vrij thyroxine 0.61 ng/dl). Alle medicatie gestaakt, alleen levothyroxine verhoogd, patiënt knapt op. Opmerking: hypothyreoïdie is risicofactor; kan een 10-maal verhoogde CK spiegel veroorzaken en rabdomyolyse. De CK activiteit is in deze patiënt echter nog veel hoger. → WFG: ingewikkelde casus, er waren veel problemen (oa tumorlysisyndroom) en veel onbekenden. Voorlopig oordeel 1E, fluconazol koppelen; als het na 2 jaar niet bevestigd is dan wellicht fluconazol weer verwijderen→ GIC: in 2005 is een nieuwe casus met fluconazol beschreven, zie Kahri 2005. Fluconazol handhaven.	1E

Overig	Stof	Effect
SPC Lipitor	atorvastatine + fluconazol voriconazol	- itraconazol/ketoconazol bij voorkeur vermijden; igv combinatie lage dosis atorvastatine, bij >40 mg controle - igv combinatie lage dosis atorva en zo nodig controle - bij voorkeur vermijden
SPC Zocor	simvastatine + ketoconazol fluconazol	- combinatie met ketoconazol, posaconazol geCI; igv combinatie moet simvastatine tijdens de behandeling worden opgeschort - bij combinatie met fluconazol zeldzame gevallen van rabdomyolyse gemeld; voorzichtigheid is geboden
SPC VFend	statinen + voriconazol	klinisch niet onderzocht; voriconazol remt vitro metabolisme lovastatine remt, dus pas op bij statinen die door CYP3A4 gemetaboliseerd worden; overweeg statine dosisverlaging
SPC Diflucan	fluconazol	statines niet genoemd
Egan A (namens FDA). NEnglJMed 2011:365;285-7. MACE: major adverse cardiovascular events (myocardinfarct, stroke, overlijdentgvcoronaireoorzaak, arteriëlevascularisatie)	simvastatine + itraconazol/ ketoconazol	FDA heeft dosisbeperkingen opgelegd aan Zocor. Simvastatine 80 mg mag sowieso niet meer worden voorgeschreven, behalve bij patiënten die dit al 'chronisch' gebruiken, men bedoelt 12 maanden of langer omdat dan het ergste gevaar van myopathie of rabdomyolyse is geweken. SEARCH-trial: RCT naar effect en veiligheid simvastatine 80 mg of 20 mg, 6.7 jaar. 80 mg vs 20 mg MACE 24.5% vs 25.7% myopathie (CK >10 ULN): 0.9% vs 0.02% rabdomyolyse (CK >40 ULN): 0.4% vs 0% Itraconazol, ketoconazol: gecontraïndiceerd.

Hsiao SH. J Clin Pharm Ther 2016;41:575-8. doi: 10.1111/jcpt.12425.	atorvastatine + fluconazol	GIC: niet in bezit, niet uitgewerkt: - A 70-year-old woman received atorvastatin for hyperlipidaemia without any problem for 4 years. When iv fluconazole was added for treating a fungal infection, rhabdomyolysis developed 2 weeks later. Removal of atorvastatin led to the resolution of her rhabdomyolysis.
------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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 5-4-16: het advies 'combinatie vermijden' handhaven, en geen max. dosering voor simvastatine bij bepaalde remmers noemen. Er is geen duidelijk grens te stellen. Het SPC Zocor en de FDA zijn hierin ook niet eenduidig. SPC Zocor: bij combinatie met amiodaron, diltiazem of verapamil: simvastatine 20 mg/dag. FDA: bij combinatie met diltiazem of verapamil: simvastatine max. 10 mg/dag; bij combinatie met amiodaron: simvastatine max. 20 mg/dag.

PubMed augustus 2011: verder niets nieuws, ook niet op voriconazol of posaconazol.

Risicofactoren	hoge dosis statine, spierpijn of verhoogd CK
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019

Simvastatine/Atorvastatine + Ery/Clarithromycine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Amsden GW. J ClinPharmacol 2002;42:444-9.	atorvastatine + claritromycine	toename AUC atorvastatine van 83.3 naar 151.5 ng*h/ml (82%) door claritromycine, en Cmax van 7.99 naar 12.46 ng/ml (56%) Regime: atorvastatine 10 mg 1dd 8 dagen, op dag 6-8 claritromycine 500 mg 2dd óf placebo; 2x12 vrijwilligers	3A
Siedlik PH. J ClinPharmacol 1999;39:501-4.	atorvastatine+ erytromycine	toename Cmaxatorvastatine van 5.8 naar 8.0 ngeq/ml (= met 38%) en AUC van 126 naar 167 ngeq.h/ml (met 32.5%) Regime: erytromycine 2 g op dag -7 t/m +4, en atorvastatine 10 mg 1-malig op dag 0, 12 vrijwilligers. → projectgroep: twijfelachtig, want lage dosisatorvastatine (10 mg) gebruikt, je weet niet wat er bij hoge dosis gebeurt. Eventueel nuanceren in tekst.	3A
SPC Lipitor juni 2011	atorvastatine + claritromycine	toename AUC atorvastatine 4.4x door claritromycine 500 mg 2dd gedurende 9 dagen (atorvastatine 80 mg 1dd 8 dagen); combinatie met claritromycine bij voorkeur vermijden; igv combinatie dan lage dosis atorvastatine en bij >20 mg klinische controle	1A
	atorvastatine + erytromycine	toename AUC atorvastatine 33% door erytromycine 500 mg 4dd gedurende 7 dagen (atorvastatine 10 mg 1-malig); bij combinatie lage dosis atorvastatine en klinische controle	1A
Wagner J. J Neurol 2009;256:1182-3.	simvastatine + claritromycine	rabdomyolyse (zwakte, niet kunnen lopen, CK 19486 E/l, myoglobuline 19579 ng/ml, ALAT verhoogd)bij vrouw (77) op simvastatine 20 mg/dag; tot 3 dagen vóór opname gebruikte ze claritromycine 500 mg 2dd gedurende 14 dagen. Simvastatine gestaakt, herstel. Auteurs: volgens DIPS 'probable drug interaction'.	1E
Kahri AJ. Ann Pharmacother 2004;38:719.	simvastatine + claritromycine	rabdomyolyse (spierpijn en - zwakte, CK 43.200 E/l, myoglobine 20.577 ug/l), 4 dagen na start claritromycine 500 mg 2dd bij man (49) op simvastatine 80 mg/dag. Herstel na staken beide middelen en hemofiltratie. Man was 'bingealcoholic'.	1E
Lee AJ. Ann Pharmacother 2001;35:26-31.	simvastatine + claritromycine	rabdomyolyse,3 weken na start claritromycine 500 mg 2dd bij man (64) op simvastatine 80 mg/dag	1E
Molden E. Pharmacotherapy 2007;27:603-7.	simvastatine + claritromycine	- rabdomyolyse,1-2 weken na afronden 1-weekse kuur claritromycine (dosis onbekend) bij man (78) op simvastatine 80 mg/dag	1E
	simvastatine + erytromycine	- rabdomyolyse,1-2 weken na afronden 12-daagse kuur erytromycine 500 mg 4dd bij man (83) al 5 jaar op simvastatine 80 mg/dag Beide mannen hadden myalgie,spierzwakte, niet functioneren armen/benen, CK > 60x ULN, ASAT > 30x ULN, ALAT>7x ULN. Herstel na staken simvastatine. Auteurs: volgens Naranjo adverse drug reaction probability scale 'interaction probable'. → WFG 13-9-2011: rabdomyolyse kan al eerder zijn veroorzaakt en zich wat later manifesteren	1E
Kantola T. ClinPharmacolTher 1998;64:177-82.	simvastatine + erytromycine → zelfde ref. als bij 2445c	toename AUC simvastatine (6.2x) en actieve metaboliet (3.9x) Regime: erytromycine1.5 g op dag 1, erytromycine 0.5 g plus simvastatine 40 mg op dag 2; 12 vrijwilligers	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Zocor	simvastatine + ery/claritro	combinatie erytromycine, claritromycine gecontra-indiceerd
Egan A (namens FDA). NEnglJMed 2011;365;285-7.	simvastatine + claritromycine/erytromycine	FDA heeft dosisbeperkingen opgelegd aan Zocor. Claritromycine, erytromycine: gecontraïndiceerd. Voor details, zie bij 2445a.
Chouhan UM. Ann Pharmacother 2005;39:1760-1.	simvastatine + claritromycine en amiodaron	myopathie (zwakte, spierpijn, moeilijk lopen, myositis, CK >20.000 IE/l) op dag 4-13, na start claritromycine 1 g/dag op dag 1 en amiodaron op 3 bij man (56) op simvastatine 40 mg/dag. Simvastatine gestaakt op dag 19 en amiodaron op dag 22 (ivm leverfunctie); geleidelijk herstel, ontslag op dag 31. Herstart simvastatine 10 mg/dag zonder problemen. Patiënt had op dag -11 CABG ondergaan. → WFG 13-5-08: telt niet mee, 3-hoeksrelatie, onduidelijk of claritromycine of amiodaron de dader is.
Sipe BE. Ann Pharmacother 2003;37:808-11.	atorvastatine + claritromycine, esomeprazol	rabdomyolyse (met ernstige zwakte, AV-block, myoglobine in urine), na de eerste 3 doses claritromycine 500 mg en 6 weken na start esomeprazol 20 mg/dag bij vrouw (51) op atorvastatine 10 mg/dag. Symptomen als zwakte, kortademig en pijn op de borst vielen samen met start esomeprazol. → WFG 13-9-2011: telt niet als onderbouwend; claritromycine slechts 1 dag gebruikt.
Campbell G. Age Ageing 2007;36:597.	simvastatine + erytromycine	rabdomyolyse (myalgie, niet kunnen lopen, myoglobine in urine, CK 87564 E/l, ASAT 2069 E/l, nierfalen), 4 weken na start erytromycine bij man (80) op simvastatine. Symptomen begonnen week voor opname, dus na 3 weken erytromycine. → WFG 13-9-2011: telt niet als onderbouwend; beschrijving te summier

Opmerkingen

WFG 13-9-2011: nieuwe literatuur beoordeeld en toegevoegd. Azitromycine ontkoppelen; is destijds gekoppeld omdat rabdomyolyse is gemeld met lovastatine. Bij herziening van de literatuur blijkt de onderbouwing mager.

PubMed: verder niets.

Risicofactoren	hoge dosis statine, spierpijn of verhoogd CK
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Simvastatine/Atorvastatine + Verapamil/Diltiazem

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Lewin JJ 3rd. Ann Pharmacother 2002;36:1546-9.	atorvastatine + diltiazem	acuut nierfalen, secundair aan rabdomyolyse, bij man (60) op atorvastatine 20 mg/dag, 3 weken na start van diltiazem XL 180 mg 2dd. CK van 783 naar 2092 E/l na 16 dagen, en 1408 E/l 2 maanden na staken diltiazem, 519 E/l 5 maanden	1E
SPC Lipitor juni 2011	atorvastatine + diltiazem	toename AUC atorvastatine 51% door diltiazem 240 mg 1dd gedurende 28 dagen (atorvastatine 40 mg 1-malig); klinische controle	1A
Mousa O ea. ClinPharmacolTher 2000;67:267-74.	simvastatine + diltiazem	toename AUC simvastatine (5x) en Cmax simvastatine (3.6 x) en Cmax simvastatinezuur (3.7x) bij 10 vrijwilligers die simvastatine 20 mg1x kregen na 2 weken voorbehandeling met diltiazem 120 mg 2dd	3A
Pedersen TR. Arch Intern Med 1996;156:2085-92.	simvastatine + diltiazem	Scandinavian Simvastatin Survival Study, waarbij 1x myopathie is gemeld (CPK > 100x de norm) bij gebruik van diltiazem → GIC april 2016: 4444 patiënten met 5.4 jaar follow up. In deze ene casus met myopathie traden klachten op na herstart combinatie, eerder gedurende bijna 1 jaar geen klachten. Geen simvastatinespiegel gemeten. Binnen 1 week na staken simvastatine klachten verdwenen.	(1E)
Kantola T. ClinPharmacolTher 1998;64:177-82.	simvastatine + verapamil → zelfde ref. als bij 2445b	toename AUC simvastatine 4.6x en actieve metaboliet 2.8x bij 12 vrijwilligers die 240 mg verapamil kregen op dag 1, en verapamil 80 mg plus simvastatine 40 mg op dag 2.	3A
SPC Zocor juni 2011	simvastatine + verapamil	toename blootstelling aan simvastatinezuur met factor 2.3 door verapamil, waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4; verhoogd risico bij combinatie met simvastatine 40 mg of 80 mg; max. dosis simvastatine 20 mg/dag, tenzij het klinische voordeel waarschijnlijk opweegt tegen verhoogd risico myopathie en rabdomyolyse	1A
	simvastatine + diltiazem	toename blootstelling aan simvastatinezuur met factor 2.7 door diltiazem, waarschijnlijk door remming van CYP3A4 verhoogd risico myopathie/rabdomyolyse bij combinatie met simvastatine 80 mg maar niet bij 40 mg; max. dosis; simvastatine 40 mg/dag, tenzij ... (zie verapamil)	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Lipitor juni 2011	atorvastatine + verapamil	geen interactiestudies met verapamil uitgevoerd; controle
Egan A (namens FDA). NEnglJMed 2011;365:285-7.	simvastatine + diltiazem/ verapamil	FDA heeft dosisbeperkingen opgelegd aan Zocor. Diltiazem, verapamil: max. 10 mg/dag simvastatine. Voor details, zie bij 2445a.
You JH. J ClinPharmacol 2010;50:1151-8.	simvastatine + diltiazem	niet-significante extra daling in LDL-cholesterol bij combinatie simvastatine + diltiazem, deze is 41% met alleen simvastatine een additionele reductie van 1.66% met diltiazem. Regime: simvastatin 20 mg/dag alleen of met diltiazem 60 mg 3dd gedurende 4 weken, cross-over met washout periode van 4 weken met 30 patiënten.

Hu M. J Clin Pharm Ther 2011;36:419-25.	simvastatine + diltiazem	- toename CK van 254 naar 4016 E/L en ALAT naar 165 IE/L, 4 weken na dosisverhoging simvastatine van 40 naar 80 mg bij vrouw (63, Chinees) op diltiazem 90 mg 2dd. Er waren genetische variaties op CYP3A5 en de transporter. → WFG: niet onderbouwend, komt door dosisverhoging simvastatine - bilaterale zwakte benen, CK 8869 IE/l, lactaat dehydrogenase 1384 IE/l en ALAT 288 IE/l, bij vrouw (80, Chinees) al 11 maanden op diltiazem 60 mg 2dd en simvastatine 40 mg/dag. → WFG: niet onderbouwend, combi al 11 mnd gebruikt
Peces R. Nephron 2001;89:117-8.	simvastatine + diltiazem	rabdomyolyse (extreme zwakte, spierpijn, CK 53050 E/l, myoglobine in serum en urine, serumcreatinine 8.5 mg/dl, ASAT 599 E/l, ALAT 317 E/l), 3 maanden na dosisverhoging simvastatine van 40 naar 80 mg/dag bij man (75) al 9 maanden op diltiazem 240 mg/dag. 2 maanden vóór opname serumcreatinine 5.6 mg/dl, ASAT 13 E/l, ALAT 13 E/l. Alle medicatie gestaakt, symptomatische behandeling, herstel spierfunctie, maar blijvend hemodialyse nodig. Auteurs: patiënt had risicofactoren nl leeftijd, hoge dosis simvastatine en verminderde nierfunctie. → WFG: niet onderbouwend, komt mogelijk door dosisverhoging simvastatine, gebruikte bovendien combinatie al 9 maanden.
Kanathur N. Tenn Med 2001;94:339-41. niet in bezit GIC	simvastatine + diltiazem	rabdomyolyse en hepatitis na toevoeging diltiazem bij patient al 3 jaar op simvastatine. → GIC: niet meegeteld wegens ontbreken details.
Yeo KR. Br J ClinPharmacol 1999;48:610-5.	simvastatine + diltiazem	Volgens een studie vergroot diltiazem het cholesterol-verlagend effect van simvastatine, zodat een dosisreductie van simvastatine mogelijk kan zijn.
Kandavar R. J La State MedSoc 2010;162:159-60. niet in bezit, alleen abstract	atorvastatine + diltiazem	multi-orgaan dysfunctie, icterus, misselijk, braken, spierpijn, zwakte, donkere urine bij vrouw (71) op oatorvastatine en verapamil; verslechtering over 4-5 dagen naar multi-orgaanfalen en overlijden; oorzaak niet gevonden. De vrouw had diabetes mellitus, coronaryartery disease, hypertensie en hyperlipidemie. Auteurs: oorzaak kan in interactie liggen. → WFG: niet onderbouwend wegens ontbreken details.

Opmerkingen

WFG 13-9-2011: nieuwe literatuur beoordeeld en toegevoegd.

Projectgroep 16-12-2003: doseergrens 20 mg statine niet meer noemen in tekst.

PubMed mei 2011: verder niks nieuws.

Risicofactoren	hoge dosis statine, spierpijn of verhoogd CK
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Effect andersom

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Choi DH. Eur J ClinPharmacol 2008;64:445-9.	verapamil + atorvastatine	toename verapamil AUC van 290 naar 414 ng*h/ml (42.8%) en Cmax van 56 naar 68.5 ng/ml toename norverapamil AUC van 250 naar 265 ng*h/ml (niet sign), idem Cmax afname ratio AUC norverapamil/verapamil met 27.5% Auteurs: atorvastatineremtabsorptie verapamil door remming P-gpen/of remt metabolisme via CYP3A4. Regime: verapamil 60 mg 1-malig met of zonder atorvastatine 40 mg 1-malig; cross-over, 12 personen	3A

Simvastatine/Atorvastatine + Ciclosporine

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Hermann M. ClinPharmacolTher 2004;76:388-91.	atorvastatine + ciclosporine	hogere AUC en Cmax atorvastatine bij niertransplantatiepatiënten op ciclosporine tov gezonde controles zonder ciclosporine: met ciclosporine vs zonder ciclosporine AUC atorvastatine 226 vs 26 ng*h/ml p-atorva.zuur 32 vs 2.9 ng*h/ml Cmax atorvastatine 37.3 vs 3.5 ng/ml p-atorva.zuur 7 vs 0.2 ng/ml t1/2 atorvastatine 8.4 vs 7.4 h Regime: 18 patiënten op ciclosporine krijgen atorvastatine 10 mg/dag gedurende 4 weken; 18 controles krijgen atorvastatine 10 mg/dag gedurende 1 week.	3A
SPC Lipitor	atorvastatine + ciclosporine	toename AUC atorvastatine 8.7x door ciclosporine 5.2 mg/kg/dag 'stabiele dosis' (atorvastatine 10 mg 1dd 28 dagen); bij combi atorvastatine max. 10 mg/dag en klinische controle	1A
Lasocki A. OculImmunolInflamm 2007;15:345-6.	simvastatine + ciclosporine	rabdomyolyse met acuut nierfalen (lethargie, progressieve spierpijn, CK 41920 E/l, verdubbeling creatinine), 6 weken na start ciclosporine bij vrouw (69) op simvastatine 80 mg/dag. Herstel na staken beide middelen en behandeling nierfalen. De vrouw had chronische uveïtis waarbij immunosuppressie nodig was. Tevens diabetes type 2, ischemische hartziekte en hypercholesterolemie. → GIC: hoge dosis simvastatine	1E
Weise WJ. Am J Med 2000;108:351-2.	simvastatine + ciclosporine	rabdomyolyse bij niertransplantatiepatiënt, fatale afloop	1E
Cohen E. Transplantation 2000;70:119-22.	simvastatine + ciclosporine	casus 2: rabdomyolyse bij longtransplantatiepatiënt (60) op ciclosporine 100 mg 2dd en simvastatine 20 mg/dag. CK 3878 E/l. Ciclosporine vervangen door tacrolimus, 4 dagen later nog myoglobine in urine en CK 15921 E/l, daarna herstel. → GIC: patiënt gebruikte tevens itraconazol 200 mg 2dd.	1E
Maltz HC. Ann Pharmacother 1999;33:1176-9.	atorvastatine + ciclosporine	rabdomyolyse (myositis + toename CPK van 45 naar 1846 E/l), 2 maanden na start atorvastatine 10 mg/dag bij vrouw (40) op ciclosporine 125 mg/dag (niertransplantatie). → GIC: patiënt gebruikte ook diltiazem 240 mg/dag.	1E
Arnadottir M. Nephron 1993;65:410-3.	simvastatine + ciclosporine	toename AUC simvastatine (3x) en Cmax (2x) bij 5 niertransplantatiepatiënten die wel ciclosporine gebruikten tov 5 patiënten zonder ciclosporine. Beide groepen gebruikten tevens azathioprine en prednisolon.	3A
Blaison G. Rev Med Interne 1992;13:61-3.	simvastatine + ciclosporine	toenemende spierpijn 5 maanden na start simvastatine, geen gebrek aan spierkracht; biologisch gezien bestaat er myolyse (oa CPK 7310 E/l)	1E

Overig	Stof	Effect
SPC Zocor	simvastatine + ciclosporine	verhoogd risico myopathie/rabdomyolyse, vooral bij hogere doses simvastatine. Daarom bij combinatie simvastatine max. 10 mg/dag. De AUC-verhoging voor simvastatinezuur komt waarschijnlijk ten dele door remming van CYP3A4.??
SPC Neoral	statines + ciclosporine	kan de klaring van statines verminderen; er zijn gevallen van spiertoxiciteit, inclusief spierpijn en spierzwakte, myositis en rabdomyolyse, bij combinatie met simvastatine, atorvastatine, pravastatine en zelden fluvastatine.
Egan A (namens FDA). NEnglJMed 2011;365:285-7.	simvastatine + ciclosporine	FDA heeft dosisbeperkingen opgelegd aan Zocor. Ciclosporine: gecontraïndiceerd. Voor details, zie bij 2445a.
Gumprecht J. Med SciMonit 2003;9:CS89-91. <i>artikel niet in bezit</i>	simvastatine + ciclosporine	rabdomyolyse (hevige spierpijn en zwakte, CK 60000 IE/l, serumcreatinine 147 Kmol/l), 32 dagen na start simvastatine bij niertransplantatiepatiënte (53) op ciclosporine (en azathioprine, prednison). Verbetering 10 dagen na staken simvastatine en dosisverlaging ciclosporine, CK 67 IE/l en serum creatinine normaal. → GIC: niet meegeteld want ref. niet te bestellen

Opmerkingen

WFG 13-9-2011: nieuwe literatuur beoordeeld en toegevoegd.

GIC 2011: inmiddels voldoende onderbouwing voor atorvastatine, deze liep al mee.

→ Projectgroep 14-1-03: atorvastatine loopt mee op basis van analogie met simvastatine; volgens Maltz 1999 zou er interactie kunnen zijn maar tevens gebruik diltiazem.

PubMed mei 2011: zie aanvullingen in tabel.

Risicofactoren	hoge dosis statine, spierpijn of verhoogd CK
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Omgekeerd: effect op ciclosporine, of effect twee kanten op

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Asberg A. Am J Transplant 2001;1:382-6.	atorvastatine + ciclosporine	- effect op atorvastatine door ciclosporine vshistorische controles zonder ciclosporine: AUC 595 vs 79.9 µg eq*h/l, Cmax 58 vs 8.8 µg/l, 6x hogere statine-activiteit - effect op ciclosporine door atorvastatine:kleine significante afname ciclosporine AUC met 9.5% en Cmax met 13.5%, C ₁₂ ongewijzigd. Regime: 21 niertransplantatiepatiëntenop ciclosporine, atorvastatine 10 mg/dag gedurende 4 weken erbij	3A
Renders L. NephrolDial Transplant 2001;16:141-6.	ciclosporine + atorvastatine	toename dalspiegel ciclosporine van 114 naar 122 ng/ml (>25%) binnen 7-14 dagen na start atorvastatine 10 mg/dag bij 4 van 10niertransplantatiepatiënten; dosis ciclosporine verlaagd van 3.1 naar 2.7 mg/kg/dag. Geen effect bij de overige 6 patiënten.	3B
Akhlaghi F. Br J ClinPharmacol 1997;44:537-42.	ciclosporine + simvastatine	toename vrije fractie ciclosporine (29%) en afname dalspiegelvan 349 naar 242 mcg/l bij 12 harttransplantatiepatiënten.	3A

Simvastatine/Atorvastatine + Amiodaron

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Becquemont L. ClinPharmacolTher 2007;81:679-84.	simvastatine + amiodaron	toename AUC simvastatine van 40.6 naar 71.1 ng.h/ml (73%) en simvastatinezuur van 23.1 naar 40.7 ng.h/ml (78%) bij 12 gezonde vrijwilligers die simvastatine 40 mg 1-malig krijgen, voorafgegaan door amiodaron 400 mg gedurende 3 dagen. Met pravastatine 40 mg 1-malig werd geen effect gezien.	3A
Ricaurte B. Ann Pharmacother 2006;40:753-7.	simvastatine + amiodaron	rabdomyolyse (zwakte in dij, pijngevoel en donkere urine) bij man (72) sinds 5 weken op simvastatine 80 mg/dag en sinds 10 weken op amiodaron 200 mg/dag. CK19620 E/l, 98x boven normaalwaarde. 13 dagen na staken amiodaron en simvastatine CK-waarde sterk verbeterd. TSH-spiegels waren normaal. Predisponerende factoren: leeftijd, diabetes en voorafgaande chirurgie. Patiënt had eerder pravastatine 20-40 mg/dag gedurende 8 maanden en daarna fluvastatine 40-80 mg/dag gedurende 2 jaar gebruikt zonder klachten.	1E
Roten L. Ann Pharmacother 2004;38:978-81.	simvastatine + amiodaron	rabdomyolyse (ernstige spierpijn, spierzwakte) en CK18852 E/l, 94x boven normaalwaarde bij man (63) sinds 4 weken op simvastatine 40 mg/dag en 2 weken op amiodaron + fenprocoumon. 3 dagen na staken simvastatine CK 40392 E/l en donkergekleurde urine. 8 dagen na staken amiodaron en fenprocoumon CK genormaliseerd. Gedurende volgende 4 weken trad geleidelijk herstel van klachten op. Hypothyreoïdie als oorzaak myopathie wordt uitgesloten: TSH-spiegels waren normaal. Amiodaron kan ook myopathie veroorzaken. Andere predisponerende factoren waren: hogere leeftijd, diabetes en voorafgaande chirurgie. Het is niet duidelijk wat de invloed is geweest van fenprocoumon dat gedeeltelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4.	1E

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
CK	>ULN – 2.5 x ULN >2.5 x	ULN – 5x ULN	>5x ULN – 10 x ULN	>10x ULN	dood

Overig	Stof	Effect
SPC Lipitor juni 2011	atorvastatine + amiodaron	geen interactiestudies met amiodaron uitgevoerd; bij combi lage dosis atorvastatine klinische controle
SPC Zocor juni 2011	simvastatine + amiodaron	Bij gelijktijdige toediening van amiodaron met hogere doses simvastatine is de kans op myopathie en rabdomyolyse verhoogd. In een klinisch onderzoek werd myopathie gemeld bij 6% van de patiënten die simvastatine 80 mg en amiodaron kregen. Daarom mag de dosis simvastatine bij patiënten die gelijktijdig medicatie met amiodaron krijgen niet hoger zijn dan 20 mg/dag, tenzij het klinische voordeel waarschijnlijk opweegt tegen het verhoogde risico op myopathie en rabdomyolyse.
SPC Cordarone	statine + amiodaron	amiodaron is remmer van CYP3A4. Amiodaron kan plasmaspiegel verhogen van andere middelen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, oastatines, zoals simvastatine.

Egan A (namens FDA). NEnglJMed 2011;365;285-7. FDA Drug Safety Communication. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283137.htm	simvastatine + amiodaron	FDA heeft dosisbeperkingen opgelegd aan Zocor. Amiodaron: max. 10 mg/dag simvastatine. Voor details, zie bij 2445a. Revised dose limitation for Zocor (simvastatin) when taken with amiodarone: de FDA heeft dit alweer (16-12-2011) aangepast naar 20 mg/dag.
Marot A. ActaClinBelg 2011;66:134-6. niet in bezit, niet te bestellen	simvastatine + amiodaron	rabdomyolyse na start amiodaron bij patiënt op simvastatine. → GIC: niet meegeteld wegens ontbreken details.
Franz CC. Praxis (Bern 1994) 2011;100:273-84.	atorvastatine + amiodaron en fluconazol	rabdomyolyse (hyperfosfatemie, hypocalcemie, grote toename CK en myoglobine) bij man (67) na toediening atorvastatine, amiodaron en fluconazol. Vervolgens ook acuut nierfalen, myopathie, acute jicht knie, sternale infectie coagulase-neg.staphylococci. Na staken medicatie en behandeling na 2 maanden herstel. →WFG 13-9-2011: niet meetellen, analoog aan besluit WFG 13-5-08 bij Chouhan 2005: 3-hoeksrelatie, onduidelijk of amiodaron of fluconazol de dader is.
Chouhan UM. Ann Pharmacother 2005;39:1760-1.	simvastatine + claritromycine en amiodaron	myopathie (zwakte, spierpijn, moeilijk lopen, myositis, CK >20.000 IE/l) op dag 4-13, na start claritromycine 1 g/dag op dag 1 en amiodaron op 3 bij man (56) op simvastatine 40 mg/dag. Simvastatine gestaakt op dag 19 en amiodaron op dag 22 (ivm leverfunctie); geleidelijk herstel, ontslag op dag 31. Herstart simvastatine 10 mg/dag zonder problemen. Patiënt had op dag -11 CABG ondergaan. → WFG 13-5-08: telt niet mee, 3-hoeksrelatie, onduidelijk of claritromycine of amiodaron de dader is.
SchmidtGA ea. J Am Board Fam Med 2007;20:411-6	simvastatine + amiodaron en atazanavir	rabdomyolyse bij man sinds 2 jaar op atazanavir, sinds 27 dagen op simvastatine 80mg/dag en sinds 19 dagen op amiodaron. Geen klachten bij eerder gebruik atorvastatine+atazanavir gedurende 2 jaar. → WFG 13-5-08: telt niet mee, niet duidelijk of atazanavir of amiodaron dader is.
Wratchford P. Am J Health-Syst Pharm 2003;60:698-700. de Denus S. Am J Health Syst Pharm 2003;60:1791-2.	simvastatine + amiodaron	casus van rabdomyolyse, 2 dagen na verhogen simvastatine van 20 naar 40 mg/dag bij een man (77) op amiodaron 100 mg/dag. CK 28523 E/l, 142x boven normaalwaarde. Simvastatine werd al 3 jaar gebruikt, niet vermeld wordt hoe lang amiodaron al werd gebruikt. Reactie op bovenstaande casus: mogelijk moet de rabdomyolyse worden verklaard door interactie met amiodaron en niet zoals de auteurs (Wratchford) concluderen door verhogen van de simvastatinedosering.
Semmo M. Kidney Int. 2016;90:909. doi: 10.1016/j.kint.2016.06.025.	simvastatine + amiodaron	GIC: niet in bezit, niet uitgewerkt: gluteal rabdomyolysis and renal failure due to simvastatin and amiodarone.

Opmerkingen

WFG 13-9-2011: nieuwe literatuur beoordeeld en toegevoegd.

Stockley: "The interaction is not established." Eén Engelse fabrikant adviseert niet meer dan 20 mg simvastatine per dag bij combinatie met amiodaron, volgens een andere is de combinatie gecontraïndiceerd.

PubMedjuli 2011:2 hits, Marot 2011 en Franz 2011.

Risicofactoren	hoge dosis statine, spierpijn of verhoogd CK
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Atorvastatine/Simvastatine + Letermovir

F

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wang YH. Clin Pharmacol Ther 2019;105:515-23. PBPK = physiologically based pharmacokinetic model	atorvastatine + letermovir	atorvastatine: ↑ AUC 3.3x, ↑ Cmax 2.2x Regime: letermovir 1 dd 480 mg ged. 10 dagen, atorvastatine 20 mg eenmalig. PBPK model gaf aan dat bij simulatie de toenames AUC atorvastatine niet meer dan 25% afwijken van effect dat in studie bij personen was gezien.	3A
SPC Prevymis	atorvastatine + letermovir	resultaten als Wang 2019.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Prevymis	atorvastatine + letermovir	dosis atorvastatine niet hoger dan 20 mg/dag, controleer op statinegerelateerde bijwerkingen zoals myopathie. Bij gebruik letermovir icm ciclosporine is atorvastatine gecontraïndiceerd.
SPC Prevymis	simvastatine, rosuvastatine + letermovir	Interactie niet onderzocht. Letermovir kan concentratie statines substantieel verhogen. Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen. Bij gelijktijdig gebruik letermovir en ciclosporine zijn deze statines gecontraïndiceerd.
SPC Prevymis	fluvastatine, pravastatine + letermovir	Interactie niet onderzocht. Letermovir kan concentratie statines verhogen. Dosisverlaging statine kan nodig zijn, controleer op statinegerelateerde bijwerkingen. Bij gelijktijdig gebruik letermovir en ciclosporine wordt pravastatine niet aanbevolen, voor fluvastatine kan dosisverlaging nodig zijn.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 02-12-2019: simvastatine ook koppelen, is ook substraat voor OATP1B1 en CYP3A4. Fluvastatine, pravastatine en rosuvastatine niet koppelen, deze zijn wel substraat voor OATP1B1, maar niet voor CYP3A4, dus effect vermoedelijk kleiner en niet bekend. Advies: overweeg tijdelijk staken gedurende het gebruik van letermovir en let op toxiciteit atorvastatine. Switch naar ander statine benoemen, en melden dat deze de interactie vermoedelijk in mindere mate geven.

Pubmed, Stockley: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	als A		