

## Itraconazol/Ketoconazol + Secretieremmers MFB 532A

Itraconazol-drink is uitgezonderd.

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Van Der Meer JW. J Antimicrob Chemother 1980;6:552-4.	ketoconazol + cimetidine	geen therapeutische respons op ketoconazol 200 mg/dag bij hemodialysepatiënt op cimetidine, NaHCO <sub>3</sub> en Al-oxide; toename spiegel na dosis verhoging ketoconazol naar 200 mg 4dd. - studie in 3 personen: afname AUC 60% bij inname ketoconazol 2h na cimetidine 400 mg	1D  3A
Lelawongs P. Clin Pharm 1988;7:228-35.	ketoconazol + cimetidine + NaHCO <sub>3</sub>	afname AUC van 15.25 naar 1.29 ug.h/ml (92%) en Cmax van 4.37 naar 0.32 ug/ml (93%) ketoconazol bij achloorhydrie	3D
Blum RA. Ann Intern Med 1991;114:755-7.	ketoconazol + cimetidine	afname AUC van 34.1 naar 1.7 ug.h/ml (95%) en Cmax van 7.01 naar 0.48 ug/ml (93%) bij maag pH 6 of hoger	3D
Piscitelli SC. Antimicrob Agents Chemother 1991;35:1765-71.	ketoconazol + ranitidine	afname AUC van 37,05 naar 1,64 mg.h/l (96%), Cmax van 8.20 naar 0.61ug/ml (93%); ranitidine 2 uur voor ketoconazol	3D
Chin TWF. Antimicrob Agents Chemother 1995;39:1671-5.	ketoconazol + omeprazol	afname AUC van 17.9 naar 3.5 mg.h/l (80%) Cmax van 4.1 naar 0.8 ug/ml (80%) bij achloorhydrie. Innemen met cola: toename absorptie tot 65% van controle.	3D
Humphries TJ. Gastroenterology 1996;110(suppl):A138.	ketoconazol + rabeprazol	omschrijving uit Stockley: afname AUC ketoconazol met 30% en Cmax GIC: artikel niet te bestellen lukt niet	0A
Jaruratanasirikul S. Eur J Clin Pharmacol 1998;54:159-61.	itraconazol + omeprazol	afname AUC van 1.97 naar 0.69 ug.h/ml (64%) en Cmax van 0.28 naar 0.09 ug/ml (66%)	3D
Lange D. J Clin Pharmacol. 1997;37:535-40.	itraconazol + ranitidine	afname AUC van 1968 naar 1095 ng.h/ml (44%) en Cmax van 124.9 naar 59.7 ng/ml (52%). Innemen met cola: AUC en Cmax normaal, tmax iets lager.	3D
Stein AG. Br J Clin Pharmacol 1989;27:105P-1006P.	itraconazol + cimetidine	- cimetidine: afname AUC itra van 4402 naar 4292 ug.h/l en Cmax van 252 naar 217 ug/l; - ranitidine: afname AUC itra van 4402 naar 3554 ug.h/l en Cmax van 252 naar 201 ug/l; beide 'niet significant'	0A

Overig	Stof	Effect
Böttiger Y. Clin Pharmacol Ther 1997;62:384-91.	omeprazol + ketoconazol	toename AUC omeprazol van 7715 naar 15319 nmol.h/l (99%) bij paar metabolizers van CYP2C19; bij extensieve metabolizers is dit van 1660 naar 2265 nmol.h/l (36%). Projectgroep: telt niet mee want gaat om 'omgekeerd effect'.

### Opmerkingen

Stockley: meest duidelijk voor ketoconazol, itraconazol twijfelgeval, fluconazol geen interactie.  
SPC Trisporal, Nizoral: bij zuurremmers innemen met koolzuurhoudende frisdrank met lage pH.

Trisporal OS (= oral solution) is uitgezonderd. Volgens fabrikant Janssen is de interactie met antacida/pH-verhogende middelen bewust niet vermeld in het SPC van Trisporal OS (wel bij Trisporal capsules). Trisporal OS is bedoeld voor patiënten met een niet-zure maag, gaf in kinetiekstudies goede spiegels.  
Blood 1998;92(suppl.1):3205: studie: itraconazol OS + omeprazol: afname AUC van 2215 naar 1979 ng.h/ml en Cmax van 287 naar 246 ng/ml; 'niet-significant'.

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	ja	ja	23 april 2002

# Posaconazol + Secretieremmers

B

Posaconazol tablet msr is uitgezonderd.

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Noxafil suspensie	posaconazol suspensie + cimetidine  + esomeprazol	afname Cmax en AUC posaconazol met 39% door cimetidine 400 mg 2dd, vanwege verminderde absorptie die mogelijk het gevolg is van verhoogde pH in de maag; halfwaardetijd is onveranderd  afname Cmax met 46% en AUC met 32% door esomeprazol 40 mg/dag;	2A
Walravens J. Clin Pharmacokinet 2011;50:725-34. doi: 10.2165/11592630-000000000-00000.	posaconazol suspensie + esomeprazol	- esomeprazol: afname Cmax met 42% (van 0.155 naar 0.091 umol/l) en AUC met 37% (4977 naar 3140 umol.h/l); - esomeprazol en coca cola: afname Cmax met 15% (van 0.155 naar 0.132 umol/l) en AUC met 19% (4977 naar 4017 umol.h/l); - coca cola: toename Cmax 102% (van 0.155 naar 0.326 umol/l) en AUC 70% (4977 naar 8443 umol.h/l); Regime: posaconazol suspensie 400 mg 1dd, esomeprazol 40 mg/dag gedurende 3 dagen; 5 vrijwilligers. Auteurs: Coca cola kan effect esomeprazol niet geheel compenseren.	3A
Krishna G. Antimicrob Agents Chemother 2009;53:958-66. doi: 10.1128/AAC.01034-08.	posaconazol suspensie + esomeprazol	- esomeprazol: afname Cmax 46% (van 151 naar 76.7 ng/ml) en AUC 32% (van 5600 naar 3700 ng.h/ml); - esomeprazol en zure drank: afname Cmax 33% (van 151 naar 93.3 ng/ml) en AUC 21% (van 5600 naar 4180 ng.h/ml); - zure drank: toename Cmax 92% en AUC 70%; Regime: posaconazol 400 mg 1-malig (suspensie), alleen, of met esomeprazol 40 mg 1dd gedurende 3 dagen, of met een zure drank (ginger ale) of beide; 12 gezonde vrijwilligers.	3A
Alffenaar JW. Clin Infect Dis 2009;48:839. doi: 10.1086/597110.	posaconazol suspensie + omeprazol	afname spiegel posaconazol van 1.4 naar 0.8 mg/l (geschat uit grafiek) na start omeprazol 40 mg 1dd bij man (58); herstel na staken omeprazol. Auteurs (per mail): betrof de suspensie; de tablet vorm was destijds nog niet ontwikkeld/op de markt.	1A
Courtney R. Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother 2002;42:29. <i>abstract 2002 bij congres</i>	posaconazol + cimetidine	omschrijving uit Stockley: afname Cmax en AUC posaconazol met 40% Regime: 12 vrijwilligers, dosering niet genoemd. Deze getallen komen overeen met EPAR Noxafil.	0A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Noxafil suspensie	posaconazol suspensie	combinatie met H2-antagonist of PPI bij voorkeur vermijden
SPC Noxafil tablet msr + EPAR 20-2-2014 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000610/WC500168187.pdf. Geraapleegd 31-8-2-14.	posaconazol tablet msr	geen klinische effecten bij combinatie met H2-antagonist, PPI of antacida; geen dosis aanpassing nodig. EPAR p.26-7: In conclusion, there is no clinically meaningful effect of gastric pH or gastric motility on the pharmacokinetics of posaconazole after co-administration of posaconazole with each of these drugs affecting the gastric pH or gastric motility. Regime: posaconazol tablet 400 mg 1-malig, met 20 ml antacidum (Mylanta Ultimate Strength liquid), ranitidine 150 mg 2dd 1 uur vóór posaconazol, of esomeprazole 40 mg in de ochtend gedurende 5 dagen.
Kohl V. Antimicrob Agents Chemother 2010;54:207-12. doi: 10.1128/AAC.01027-09.	posaconazol suspensie + ranidine	geen effect ranitidine op kinetiek profylactisch posaconazol bij ontvangers van allogene stamcellen; vlg 'population pharmacokinetic model using nonlinear mixed-effect modeling (NONMEM)'. Auteurs: Coca cola kan effect esomeprazol niet geheel compenseren.

## Opmerkingen

GIC 1-8-2014: posaconazol tablet msr is uitgezonderd van de interactie per bestand september 2014. WFG 23-9-2014: accoord.

WFG 7-2-2006: posaconazol toevoegen. Gedaan per bestand maart 2006.

Eigenlijk zou je ook moeten waarschuwen bij patiënt met achloorhydrie, dat is meer een CI.

EPAR Noxafil tablet msr: Summary of geometric mean ratios and 90 % confidence intervals (CI) of AUC<sub>0-last</sub> and C<sub>max</sub> for treatment (Trt) B (Mylanta), Trt C (Ranitidine, Trt D (Esomeprazole), or Trt E (metoclopramide) compared to Trt A (posaconazole tablet alone)

Pharmacokinetic parameter <sup>a</sup>	Trt B <sup>†</sup> /A <sup>†</sup> n=21/20		Trt C <sup>†</sup> /A		Trt D <sup>†</sup> /A n= 20/20		Trt E <sup>†</sup> /A n= 20/20	
	GMR	90% CI	GMR	90% CI	GMR	90% CI	GMR	90% CI
AUC <sub>0-last</sub>	1.04	(0.90,1.20)	0.97	(0.84,1.12)	1.02	(0.88,1.17)	0.93	(0.80,1.07)
C <sub>max</sub>	1.06	(0.90,1.26)	1.04	(0.88,1.23)	1.05	(0.89,1.24)	0.86	(0.73,1.02)

<sup>a</sup>: Back-transformed least squares mean and confidence interval from mixed effects model performed on natural log-transformed values

<sup>†</sup>Treatment A: A single 400 mg of POS tablet

<sup>†</sup>Treatment B: A single 400 mg dose of POS tablet + 20 mL of Mylanta ultimate strength liquid

<sup>†</sup>Treatment C: A single 400 mg dose of POS tablet + morning dose of 150 mg ranitidine tablet BID

<sup>†</sup>Treatment D: Esomeprazole 40 mg once in the morning QAM x 5 days (Days -4 to 1) + a single 400 mg dose of POS tablet

<sup>†</sup>Treatment E: A single 400 mg dose of POS tablet + metoclopramide, 15 mg four times daily during 2 days (Day-1 and 1)

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	ja	ja	7 februari 2006