

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Hedaya MA. Biopharm Drug Dispos 2006;27:103-10.	sildenafil + claritromycine	toename AUC van 1407 naar 3209 $\mu\text{g}\cdot\text{h/l}$ (2.3x) en toename Cmax van 287 naar 694 $\mu\text{g/l}$ (2.4x) Regime: sildenafil 50 mg 1x, na wash-out van 1 week nogmaals 2 uur na claritromycine 500 mg 1x; 12 vrijwilligers.	3A
Muirhead GJ. Br J Clin Pharmacol 2002;53 Suppl 1:37S-43S.	sildenafil + erytromycine	- sildenafil: toename AUC van 1904 naar 4911 ng.h/ml (2.6x) en Cmax van 596 naar 1245 ng/ml (2.6x); - actieve N-desmethylmetaboliet*: toename AUC van 905 naar 1099 ng.h/ml (1.4x) en afname Cmax van 270 naar 169 ng/ml. * activiteit 50% tov moederstof Geen bijwerkingen gezien. Regime: sildenafil 100 mg 1x vóór en na 5 dagen erytromycine 500 mg 2dd, 26 vrijwilligers.	3A
SPC Revatio (pulmonale arteriële hypertensie)	sildenafil + erytromycine	toename AUC sildenafil 182% door erytromycine 500 mg 2dd 5 dagen (steady state)	1A
SPC Viagra (erectiestoornis)	sildenafil + erytromycine	getallen als bij Revatio.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Revatio, tabletten (12/11/2014)	sildenafil + CYP3A4- remmers	Sterke CYP3A4-remmers, zoals ketoconazol, itraconazol, ritonavir zijn gecontraïndiceerd. Matig-sterke remmers, zoals claritromycine: overweeg dosisverlaging naar 20 mg 1dd (normaal 3dd) Matige remmers, zoals erytromycine: overweeg dosisverlaging naar 20 mg 2dd (normaal 3dd)
SPC Revatio, injectie (12/11/2014)	sildenafil iv + CYP3A4- remmers	Overweeg dosisverlaging tot 10 mg 2dd bij combinatie met CYP3A4-remmers zoals erytromycine. Verlaging tot 10 mg 1dd wordt aanbevolen bij combinatie met sterkere CYP3A4- remmers (claritromycine). Combinatie met de sterkste CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) gecontraïndiceerd.  Effecten van andere geneesmiddelen op iv sildenafil: voorspellingen die gebaseerd zijn op een farmacokinetisch model suggereren dat interacties met CYP3A4-remmers minder zouden moeten zijn dan bij orale toediening van sildenafil. Het wordt verwacht dat de omvang van de interactie minder is bij iv sildenafil, omdat de interacties bij orale sildenafil, in ieder geval gedeeltelijk, worden veroorzaakt door effecten op het orale 'first-pass metabolisme'.
SPC Viagra	sildenafil + CYP3A4- remmers	overweeg startdosis 25 mg (ipv 50 mg) bij CYP3A4-remmers (zoals ketoconazol, erytromycine). Geen toename bijwerkingen gezien.
SPC Viagra/Revatio	sildenafil	Bij gebruik van zeer hoge doses sildenafil (200-800 mg eenmalig) bleken ernst en incidentie van de bijwerkingen toe te nemen.
Schwartz BG. Circulation 2010;122:88-95.	fillen + remmers/ inductoren	review van interacties met fillen.

## Opmerkingen

Stockley: information is sparse, maar in line met voorspelde effecten.

EPAR Revatio: prolonged exposure to very high plasma sildenafil levels bears unacceptable safety concerns. CYP3A4 inhibitors of intermediate potency (e.g. clarithromycin) are expected to have an effect in between that

of ritonavir and CYP3A4 inhibitors of medium potency (e.g. erythromycin), a seven-fold increase in exposure is assumed.

PubMed 9 oktober 2012: sildenafil + itra/keto/voriconazol levert niets op, behalve 1 hit met itraconzol in honden.

Azitromycine: niet gekoppeld aan de interactie.

SPC Viagra/Revatio: geen effect op kinetiek sildenafil of metaboliet door azitromycine 500 mg/dag 3 dagen.

Muirhead GJ. Br J Clin Pharmacol 2002;53 Suppl 1:37S-43S: zelfde studie als met erytromycine (zie tabel Onderbouwend) maar dan met azitromycine: geen verschillen gezien.

Risicogroep	
-------------	--

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	Ja	Ja	9 oktober 2012

# Sildenafil + Cimetidine/Ciprofloxacin

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wilner K. Br J Clin Pharmacol 2002;53 Suppl 1:31S-36S.	sildenafil + cimetidine	- sildenafil: toename AUC van 883 naar 1241 ng/ml*h (56%) en Cmax van 283 naar 383 ng/ml (54%); - metaboliet UK-103.320: toename AUC van 346 naar 407 ng/ml*h (30%) Regime: sildenafil 50 mg 1x op dag 1 en 5, cimetidine 800 mg/dag of placebo op dag 3-6; 20 vrijwilligers	3A
SPC Revatio (pulmonale arteriële hypertensie)	sildenafil + cimetidine	toename AUC sildenafil 56% door cimetidine 800 mg.	1A
SPC Viagra (erectiestoornis)	sildenafil + cimetidine	getallen als bij Revatio. Overweeg startdosis 25 mg (ipv 50 mg) bij CYP3A4-remmers (zoals cimetidine). Geen toename bijwerkingen gezien.	1A
SPC cimetidine Accord	sildenafil + cimetidine	reductie van de sildenafilklaring bij combinatie met van cimetidine. Overweeg dosisverlaging sildenafil.	0A
Hedaya MA. Biopharm Drug Dispos 2006;27:103-10.	sildenafil + ciprofloxacin	toename AUC van 1407 naar 2986 µg*h/l (2.1x), Cmax van 287 naar 623 µg/l (2.2x), t1/2 van 2.5 naar 3.4h. Regime: sildenafil 50 mg 1x, na wash-out van 1 week nogmaals 2 uur na ciprofloxacin 500 mg 1x; 12 vrijwilligers. Auteurs: ciprofloxacin naast een sterke CYP1A2-remmer ook een CYP3A4-remmer.. → GIC: zelfde studie als met claritromycine, zie 3158a.	3A
SPC Ciprofloxacin Actavis	sildenafil + ciprofloxacin	De Cmax en AUC van sildenafil waren ongeveer tweemaal verhoogd bij gezonde vrijwilligers na een orale toediening van 50 mg die gelijktijdig werd gegeven met 500 mg ciprofloxacin. Voorzichtigheid bij combinatie met sildenafil.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Viagra, Revatio SPC Ciproxin	sildenafil + ciprofloxacin	ciprofloxacin niet genoemd sildenafil niet genoemd

## Opmerkingen

WFG 9-10-2012: ciprofloxacin koppelen obv studie Hedaya 2006; de waargenomen toename van sildenafil is even groot als bij combinatie met claritromycine. → GIC: in sommige CYP-lijsten wordt ciprofloxacin omschreven als een zwakke CYP3A4-remmer (Flockhart; Lexi-comp; Pharmacist's Letter). In Hansten, Stockley, SPC Ciproxin wordt ciprofloxacin niet aangemerkt als (zwakke) CYP3A4-remmer.

Stockley: ciprofloxacin niet genoemd; neemt Hedaya 2006 wel mee voor claritromycine, niet voor ciprofloxacin.

Hansten: noemt studie Hedaya 2006. Ciprofloxacin appears to inhibit sildenafil metabolism, probably via CYP3A4 pathway.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Als A		