

# Repaglinide + Gemfibrozil

M 609A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code																									
Niemi M. Diabetologia 2003;46:347-51	repaglinide + gemfibrozil	12 vrijwilligers, 1-malige dosis repaglinide, vooraf gegaan door 3 dagen placebo, resp itraconazol, resp gemfibrozil, resp gemfibrozil + itraconazol:  <table style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th>placebo</th> <th>itra</th> <th>gemfibrozil</th> <th>itra+ gemf.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cmax mcg/l</td> <td>6,1</td> <td>9,0</td> <td>14,6</td> <td>16,8</td> </tr> <tr> <td>t1/2 (h)</td> <td>1,3</td> <td>1,6</td> <td>3,7</td> <td>6,1</td> </tr> <tr> <td>AUC ng*h/ml</td> <td>7,9</td> <td>11,1</td> <td>63,9</td> <td>152,5</td> </tr> <tr> <td>min. glucose</td> <td>3,8</td> <td>3,7</td> <td>2,9</td> <td>2,3</td> </tr> </tbody> </table> Bij 2 van 12 vrijwilligers uit de studie symptomatische hypoglykemie bij repaglinide+itraconazol+gemfibrozil; koolhydraten suppletie nodig. WFG: effect hypo- glykemie telt niet mee want zit ook itraconazol bij.		placebo	itra	gemfibrozil	itra+ gemf.	Cmax mcg/l	6,1	9,0	14,6	16,8	t1/2 (h)	1,3	1,6	3,7	6,1	AUC ng*h/ml	7,9	11,1	63,9	152,5	min. glucose	3,8	3,7	2,9	2,3	3A
	placebo	itra	gemfibrozil	itra+ gemf.																								
Cmax mcg/l	6,1	9,0	14,6	16,8																								
t1/2 (h)	1,3	1,6	3,7	6,1																								
AUC ng*h/ml	7,9	11,1	63,9	152,5																								
min. glucose	3,8	3,7	2,9	2,3																								
SPC Lopid		zelfde getallen als Niemi 2003 combinatie is gecontraïndiceerd	2A																									

Overig	Stof	Effect
Dear Doctor Letter Novo Nordisk 19-05-2003.	repaglinide + gemfibrozil	Novo Nordisk heeft 5 spontane meldingen ontvangen van ernstige hypoglykemie bij combinatie met gemfibrozil. Combinatie is gecontraïndiceerd. WFG: deze telt niet mee want is niet gepubliceerd.

## Opmerkingen

Repaglinide wordt gemetaboliseerd via onder andere CYP2C8 en CYP3A4. Gemfibrozil remt 2C8, itraconazol remt 3A4.

WFG: volgens de internist is dosisverlaging repaglinide ook zeker een optie, je hoeft niet bij voorbaat de patient repaglinide te onthouden. Het doel van de behandeling is verlaging bloedsuiker.

Overige orale bloedglucoseverlagende middelen:

Glimepiride: Hansten: gemfibrozil reduceert in geringe mate het metabolisme van glimepiride (toename AUC met 23%), waarschijnlijk via remming CYP2C9. Onwaarschijnlijk dat dit effect heeft op bloedglucoserespons.

Stockley: "There would seem to be no good reason for avoiding the concurrent use of hypoglycaemic agents and fibrates, but patients should be warned that excessive hypoglycaemia occurs occasionally and unpredictably and it may be necessary to reduce the dosage of the hypoglycaemic agent."

Risicofactoren	scherpe instelling repaglinide, verminderde nierfunctie (repaglinide)
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	20 mei 2003

# Repaglinide + Clopidogrel

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tornio A. Clin Pharmacol Ther 2014;96:498-507. doi: 10.1038/clpt.2014.141.	repaglinide + clopidogrel	toename AUC repaglinide 5.1x door clopidogrel 300 mg, resp. 3.9x door clopidogrel 75 mg, interindividuele variatie 3.5-8.8x, resp. 2.4-7.4x t <sub>1/2</sub> verlengd met 42% resp. 22% Regime: clopidogrel 300 mg op dag 1, 75 mg op dag 2 en 3, of placebo (crossover); repaglinide 0,25 mg dag 1-3; 9 vrijwilligers	3A
SPC Novonorm	repaglinide + clopidogrel	getallen uit Tornio 2014 Een kleine, significante verlaging van de bloed-glucosewaarden werd waargenomen. Combinatie vermijden; als dit niet kan is bloedglucosecontrole en klinische controle nodig.	1A
SPC Plavix	repaglinide + clopidogrel	clopidogrel verhoogde de blootstelling repaglinide bij vrijwilligers. De glucuronide metaboliet van clopidogrel remt in vitro CYP2C8. Voorzichtig bij combinatie clopidogrel en middelen die vnl via CYP2C8 worden gemetaboliseerd (oa repaglinide).	0A

## Opmerkingen

Stockley: niets.

WFG: advies - bij start clopidogrel kies een alternatief, als dit niet kan vertel patiënt over symptomen hypoglykemie. Bij start repaglinide ben je aan het instellen en hoef je niets te doen.

Risicofactoren	scherpe instelling repaglinide, verminderde nierfunctie (repaglinide)
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 november 2016