

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kaukonen KM. Clin Pharmacol Ther 1997;62:510-7.	kinidine + itraconazol	toename kinidine C _{max} 1.6x (174→276 ng/ml), AUC 2.4x (2250→ 5450 ng/ml/uur), t _{1/2} van 7.4 naar 11.7 uur; afname ratio AUC 3-OH-kinidine/kinidine en renale klaring (50%). Regime: kinidine 100 mg 1x na gebruik itraconazol 200 mg/dag gedurende 4 dagen; 9 vrijwilligers. Auteur: 'the decreased renal clearance of quinidine might be the result of the inhibition of P-gp-mediated tubular secretion of quinidine by itraconazole.'	3A
Damkier P. Br J Clin Pharmacol 1999;48:829-38.	kinidine + itraconazol	toename kinidine C _{max} 1.3x (1.9→2.5 μM), t _{1/2} van 7.4 naar 10 uur, afname totale klaring van 31 naar 12 l/uur en renale klaring van 5.2 naar 2.1 l/uur. Regime: kinidine 1x 200 mg na gebruik itraconazol 100 mg/dag gedurende 7 dagen; 6 vrijwilligers.	3A
McNulty RM. Clin Pharm 1989;8:222-5.	kinidine + ketoconazol	toename kinidineplasma'spiegel 2.5-4x (1.4-2.7→6.9 mg/l), QT _c 551-528 msec binnen 7 dagen na start ketoconazol 200/dag bij gebruik van kinidine 300 mg 4dd bij een man met chronisch boezemfibrilleren. Geen verschijnselen kinidinetoxiciteit, t _{1/2} kinidine 25 uur (normaal 6-7 uur). Na verlagen dosering: afname kinidinespiegel. Geleidelijk weer verhogen dosering was nodig om therapeutische spiegel te behouden, na 1 maand dosering weer op uitgangswaarde. Stockley: 'this change in the quinidine dose requirement is puzzling, but it may suggest that ketoconazole behaves in a manner similar to ethanol: enzyme inhibition after short-term administration and enzyme induction after long-term administration'. WFG: serumK goed, er is een tijdsrelatie, normale dosering maar misschien wat hoog gezien de leeftijd.	1A
Lin JC. Pharmacotherapy 1997;17:626-30. / Spinler SA. Clin Pharmacol Ther 1995;57:89-94. / Damkier P. Br J Clin Pharmacol 1999;48:829-38.	kinidine+ erytromycine	2 casus van QT-intervalverlenging en 1 studie, toename kinidine bij combi met erytromycine.	1E-F / 3A

Overig	Stof	Effect
SPC Vfend	voriconazol	voorzichtigheid bij gelijktijdige medicatie, waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengt. Wanneer voriconazol ook de spiegels van CYP3A4-substraten (zoals kinidine) kan verhogen, is gelijktijdige toediening gecontraïndiceerd.
http://tdm-monografie.org/monografie/Kinidine geraadpleegd 12 jan 2018	kinidine	Dalspiegel: 2,5 - 5 mg/l. Verschijnselen: Er bestaat een relatie tussen de toxische effecten en de serumconcentratie (>8 mg/L): misselijkheid, diarree, hypotensie, verlengd QRS-interval, extrasystolen. Daarnaast kunnen delier, convulsies en coma optreden.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 11-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

Evaluatie Werkgroep QT-interacties 11-3-19:

- Weging risicofactoren mogelijk? Nee, de diverse methoden zijn nog in testfase en niet gevalideerd. Er wordt een zin hierover toegevoegd aan de tekst: "Er zijn meerdere methodieken voor de inschatting van risicofactoren ontwikkeld, maar deze zijn nog in de testfase en niet gevalideerd."
- Wat te doen bij meer dan 2 QT-verlengers: daar is geen uitspraak over te doen, grijs gebied. Het risico zal toenemen maar onduidelijk is met hoeveel. Er wordt een zin hierover toegevoegd aan de tekst: "Bij toevoeging van een derde QT-verlenger neemt het risico voor het ontstaan van QTc-verlenging verder toe, maar onduidelijk is met hoeveel. De som van het QT-verlengend potentieel van de drie middelen kan hiervoor een indicatie

geven."

Werkgroep QT-interacties 27-11-17: bewaking op QT-interacties herzien. De tekst is hierop aangepast.

Standaardlijst CYP3A4-remmers koppelen.

Hansten: 'itraconazole-induced reduction in renal P-gp activity appears to be responsible for the reduced renal clearance.' Deze afname klaring wordt alleen gemeld bij de 2 referenties met itraconazol.

Risicofactoren voor het ontstaan van QTc-verlenging en hartritmestoornissen	hypokaliëmie, cardiale voorgeschiedenis (atriumfibrilleren, ischemische hartziekte, hartfalen, linkerventrikelhypertrofie, linkerventrikeldysfunctie, (doorgemaakt) myocardinfarct, aritmie, bradycardie, plotse hartdood familie), leeftijd >70 jaar, vrouwelijk geslacht, factoren die de spiegel van de QTc-verlenger kunnen verhogen (zoals infusiesnelheid of verminderde nierfunctie).
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG QT-interacties	Ja	Ja	11 maart 2019