

Repaglinide + Teriflunomide/Leflunomide

M737a

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Aubagio + Public Assessment Report Aubagio (sept 2013) + extra info fabrikant Genzyme (mbt regime)	repaglinide + teriflunomide	toename Cmax repaglinide 1,7x en AUC 2,4x. Regime: dag 1-4 teriflunomide 70 mg 1dd, dag 5-12 teriflunomide 14 mg 1dd, dag 12 repaglinide 0,25 mg eenmalig; 18 mannelijke vrijwilligers GIC: normale dosering teriflunomide is 14 mg. WFG: de hoge dosis is logisch gezien de lange halfwaardetijd, je wilt bij steady state meten.	1A
SPC Arava	repaglinidine + leflunomide	conform Aubagio	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Aubagio + Public Assessment Report Aubagio (sept 2013)	CYP2C8-substraten + teriflunomide	voorzichtigheid geboden, monitor i.v.m. mogelijk hogere blootstelling substraat.
	OATP-familie substraten + teriflunomide	voorzichtigheid geboden, controleer op klachten/symptomen van overmatige blootstelling, verlaag eventueel dosering substraat. teriflunomide remt CYP2C8 (matig), CYP3A (zwak), CYP3A4 (zwak), BCRP, OATP1B1 Transporter en OAT3 Transporter en induceert CYP1A2 (zwak).
SPC Arava	CYP2C8/OATP-substraten + leflunomide	conform Aubagio

Opmerkingen

SPC Novonorm 2008 + documenten EMA melden niets over interactie met teriflunomide/leflunomide.
SPC repaglinide STADA juni 2014 ook niet.

PubMed: ook gezocht op Cytochrome P-450 CYP2C8, Organic Anion Transporters, MTX.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	24 maart 2015

Repaglinide + Trimethoprim

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Niemi M. Br J Clin Pharmacol 2004;57:441-7.	repaglinide + trimethoprim	9 vrijwilligers: toename Cmax repaglinide van 4.7 naar 6.6 ng/ml (41%), t _{1/2} van 0.9 naar 1.1 uur (20%) en AUC van 5.9 naar 9.6 ng.h/ml (61%) na 1-malig 0.25 mg repaglinide vooraf gegaan door 2 dagen trimetho-rim 160 mg 2dd. Het bloedglucose-verlagende effect werd niet waarneembaar beïnvloed. Auteurs: there was marked variation in the extent of the pharmacokinetic interaction between trimethoprim and repaglinide, with the increase in the AUC of the latter ranging from 30% to 117% even in this homogeneous group of young healthy subjects. Trimethoprim had no significant effect on the blood glucose-lowering effect of repaglinide, which might be explained, at least partially, by the repeated intake of food as well by the use of a subtherapeutic dose or repaglinide (for safety use).	3A
SPC Novonorm	repaglinide + trimethoprim	toename AUC, Cmax en t _{1/2} met factor 1.6, 1.4 resp. 1.2 bij combinatie van repaglinide 0.25 mg 1x en trimethoprim 160 mg 2dd. Geen effect op bloedglucosewaarden. GIC: gegevens zelfde als Niemi 2004.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Novonorm	repaglinide + trimethoprim	het gebrek aan farmacodynamisch effect (op bloedglucosewaarden) werd waargenomen bij een subtherapeutische dosis. Gelijktijdig gebruik vermijden want risicoprofiel combinatie niet onderzocht voor doses hoger dan 0.25 mg repaglinide en 320 mg trimethoprim. Bij combinatie: controle bloedglucose. Dosering: 0.5 mg per keer, zo nodig elke 1-2 weken verhogen tot max. 4 mg/keer en max. 16 mg/dag. Fabrikant, 2006: de informatie uit de SmPC komt uit Niemi 2004. Na deze datum is er niets meer gevonden in de internationale literatuur. Over de klinische gevolgen van verdubbeling van de AUC van repaglinide zijn strikt genomen geen gegevens bekend.

Opmerkingen

Repaglinide wordt vooral gemetaboliseerd door CYP2C8 maar ook door CYP3A4. Trimethoprim remt CYP2C8.

Gezocht op cotrimoxazol, maar geen andere gegevens gevonden.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	28 maart 2006

Repaglinide + Deferasirox

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Skerjanec A. J Clin Pharmacol 2010;50:205-13.</p> <p>$E_{\text{glucose, max}}$ = maximum glucose level during the 12-hour collection time interval</p>	repaglinide + deferasirox	<p>- glucose: afname AUC 3% (van 63.6 naar 62.0 mmol*h/l) en toename $E_{\text{glucose, max}}$ 1.08x (van 7.2 naar 7.8 mM),</p> <p>- repaglinide: toename AUC factor 2.3 (van 10.4 naar 23.6 ng*h/ml) en C_{max} factor 1.6 (van 6.7 naar 10.4 ng/ml) door deferasirox; $t_{1/2}$ van 2.6 naar 3 h; T_{max} geen verschil.</p> <p>Regime: dag 1-3 deferasirox 30 mg/kg of placebo, dag 4 repaglinide 0.5 mg, 10 dagen wash-out, herhaling cross-over; 24 gezonde mannelijke vrijwilligers.</p> <p>Auteurs: weinig verandering glucose kan door homeostatische mechanismen bij gezonde vrijwilligers. Bij combinatie glucosespiegels meten. Mechanisme via CYP2C8.</p> <p>WFG: afname glucose met 3% is verwaarloosbaar als je de foutmarge van bloedglucosemeters meeneemt.</p>	3A
SPC Exjade	repaglinide + deferasirox	Zelfde getallen als Skerjanec 2010, echter geen melding gemaakt van invloed op bloedglucose. Dosering repaglinide in studie was laag (0,5 mg = startdosis). Daarom vermijden. Combinatie toch noodzakelijk dan klinische controle en controle van glucosespiegels nodig.	2A
SPC Novonorm	repaglinide + deferasirox	Zelfde getallen als Skerjanec 2010, geringe verlaging bloedglucosewaarde wel ook genoemd. Zelfde advies als SPC Exjade	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Exjade	CYP2C8 substraten + deferasirox	interactie met andere CYP2C8-substraten, zoals paclitaxel, kan niet worden uitgesloten.

Opmerkingen

Hansten: beschrijft Skerjanec 2010. Overweeg een alternatief bloedsuikerverlagend middel welke geen substraat is voor CYP2C8, zoals glipizide of metformine bij patienten die deferasirox moeten gebruiken.

Stockley: beschrijft Skerjanec 2010. Noemt advies van Engelse fabrikant van Exjade: combinatie vermijden, als combinatie toch nodig monitor bloedglucosespiegels nauwkeurig en overweeg dosering repaglinide te verlagen.

PubMed: niets gevonden op pioglitazon en rosiglitazon.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	14 juli 2015

Repaglinide + Claritromycine/Ketoconazol/ Itraconazol/Ciclosporine

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Khamaisi M. Pharmacother 2008;28:682-4.	repaglinide + claritromycine	ernstige hypoglykemie, niet reagerend en bloedglucosespiegel 25 mg/dl (1.4 mmol/l), bij man (80) sinds 2 jaar op repaglinide 0.5 mg 3x per dag, > 6 maanden op hemodialyse en sinds 2 dagen op claritromycine 500 mg 2dd vanwege H. pylori-infectie. Voor opname bloeglucosespiegel 100-200 mg/dl (5.5-11 mmol/l). Glucose i.v., claritromycine gecontinueerd, na 48 uur weer niet reagerend, bloedglucosespiegel 30 mg/dl (1.7 mmol/l), weer glucose i.v. en repaglinide gestopt, verder geen hypoglykemische episodes meer.	1D
Niemi M. Clin Pharmacol Ther 2001;70:58-65.	repaglinide + claritromycine	↑AUC repaglinide 1.4x en Cmax 1.7x t _{1/2} verlengd van 1.4 → 1.7 uur Geen statistisch significant verschil in bloedglucosepiegel met placebo of met claritromycine; decremental AUC(0-3) -0.61 mmol.h/l met placebo en -0.32 mmol.h/l met claritromycine Regime: claritromycine 250 mg 2dd of placebo op dag 1 t/m 4, claritromycine 250 mg of placebo icm repaglinide 0.25 mg op dag 5; 9 vrijwilligers.	3A
Niemi M. Diabetologia 2003;46:347-51.	repaglinide + itraconazol	↑ AUC repaglinide 1.4x en Cmax 1.5x Regime: itraconazol 100 mg 2 dd (1e dosis 200 mg) of placebo gedurende 3 dagen, repaglinide 0.25 mg op dag 3; 12 vrijwilligers	3A
SPC Novonorm	repaglinide + ketoconazol repaglinide + itraconazol repaglinide + claritromycine	↑AUC en Cmax 1.2x van repaglinide 1-malig 4 mg door ketoconazol 200 mg (= Hatorp 2003) profiel bloedglucoseconcentratie < 8% veranderd ↑AUC repaglinide 1.4x door itraconazol 100 mg (= Niemi 2003) geen significant effect op glykemie waargenomen ↑ AUC repaglinide 1.4x en Cmax 1.7x door claritromycine 250 mg (= Niemi 2001) toename gemiddelde stapsgewijze AUC van insuline in het plasma 1.5x en max. concentratie 1.6x. Volg glykemische regulatie bij starten/staken remmer. Precieze mechanisme interactie is niet duidelijk.	1A
Kajosaari LI. Clin Pharmacol Ther 2005;78:388-99.	repaglinide + ciclosporine	↑Cmax 1.8x en AUC 2.4x geen significant effect op t _{1/2} en renale klaring afname uitscheiding in urine: onveranderd repaglinide 2.7x, M2-metaboliet 7.5x en M4-metaboliet 5x afname ratio M1-metaboliet: repaglinide met 62%; bloedglucoseverlagend effect (gemiddeld) niet beïnvloed. Methode: ciclosporine 100 mg of placebo op dag 1+2, repaglinide 0.25 mg op dag 2; 12 vrijwilligers Auteurs: effect cyclosporine probably by inhibiting repaglinide CYP3A4-catalyzed biotransformation and OATP1B1-mediated hepatic uptake.	3A
SPC Novonorm	repaglinide + ciclosporine	zelfde getallen als Kajosaari Combinatie vermijden, als dit niet kan klinische - en bloedglucosecontrole	1A

Overig	Stof	Effect
Hatorp V. J Clin Pharmacol 2003;43:649-60.	repaglinide + ketoconazol	↑AUC repaglinide 1.15x en Cmax 1.07x, geen wijziging t½ bloedglucosespiegel zonder vs met ketoconazol: voor ontbijt: 93.7 vs 97.7 mg/dl na ontbijt: 74.1 vs 68.1 mg/dl Methode: periode 1 repaglinide 2 mg 1-malig, washout 14 dagen, periode 2 ketoconazol 200 mg/dag gedurende 5 dagen, repaglinide 2 mg op dag 5; 8 vrijwilligers Auteurs: kinetisch effect minder dan verwacht. Waarschijnlijk omdat meerdere CYP-enzymen zijn betrokken bij metabolisme van repaglinide, dit weerspiegelt zich enigszins in de kleine farmacodynamische wijziging van repaglinide. → WFG: niet onderbouwend, effect valt binnen de ruis

Opmerkingen

Stockley: a pharmacokinetic interaction between clarithromycin and repaglinide is established. It would, however, be prudent to monitor blood glucose concentrations on the concurrent use of these drugs, and to adjust the dose of repaglinide if necessary.

Data for an interaction between repaglinide and ciclosporin is inconclusive.

WFG: standaardlijst sterke CYP3A4-remmers niet koppelen, CYP3A4 is de nevenroute (hoofdroute is 2C8).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	14 februari 2017

Repaglinide + Letermovir / Irbesartan

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wang YH. Clin Pharmacol Ther 2019;105:515-523. PBPK = physiologically based pharmacokinetic model HSCT = hematopoëtische stamceltransplantatie	repaglinide + letermovir	repaglinide: ↑ AUC 2.3x, ↑ Cmax 1.6x. PBPK model met repaglinide 1 mg eenmalig en letermovir 480 mg 1 dd gedurende 10 dagen bij HSCT ontvangers; OATP1B Ki = 1.45 μM x 0.2 en CYP2C8 Ki = 0.22 μM x 0.67. Auteurs: the predicted interaction of letermovir with repaglinide is a conservative estimates.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Prevymis	repaglinide + letermovir	letermovir kan repaglinidespiegel verhogen of verlagen, netto effect onbekend. Gelijktijdig gebruik niet aangeraden. Bij gelijktijdige toediening letermovir en ciclosporine stijgen de repaglinidespiegels naar verwachting meer door OATP1B- remming door ciclosporine. Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen.

Opmerkingen

GIC maart 2025: + irbesartan. De werkgroepen die interacties beoordelen hebben dit gedelegeerd → het GIC handelt zelf af indien toe- of afname substraat volgens eerdere besluiten duidelijk valt onder actie Ja of Nee, of als het effect te klein ('ruis' of niet significant of ↔) is. Stockley: 'mild'.

SPC Aprovel: repaglinide ↑ AUC 1.3x en Cmax 1.8x bij gebruik irbesartan 1 uur vóór repaglinide (irbesartan kan OAT1B1 remmen). Bij gelijktijdige inname was dit effect er niet.

Werkgroep Interacties 2019: PBPK-data per keer bekijken, score 0-1. In dit geval 1.

Stockley: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	Ja	Nee	2 december 2019