

Simvastatine + CYP3A4-inductoren

M985A

Simvastatinezuur is actieve metaboliet van simvastatine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kyrklund C. Clin Pharmacol Ther 2000;68:592-7.	simvastatine + rifampicine	afname AUC + Cmax simvastatine en simvastatinezuur bij combinatie met rifampicine. Simvastatine: AUC _{0-∞} met 86% (17.3 → 2.4 ng/ml.h), Cmax met 68% (5.6 → 0.6 ng/ml). Simvastatinezuur: AUC _{0-∞} met 93% (17.5 → 1.29 ng/ml.h), Cmax met 89% (2.7 → 0.3 ng/ml). Geen wijziging in t _{1/2} , t _{max} . Regime: rifampicine 600 md 1 dd of placebo op dag 1 t/m 5, simvastatine 40 mg éénmalig op dag 6. Studie onder 10 gezonde mannen.	3A
Ucar M. Eur J Clin Pharmacol 2004;59:879-82.	simvastatine + carbamazepine	afname AUC, Cmax en t _{1/2} simvastatine en simvastatinezuur bij combinatie met carbamazepine. Simvastatine: AUC _{0-∞} met 75% (88.8 → 22.6 ng/ml.h), Cmax met 68% (18.7 → 6.0 ng/ml), t _{1/2} van 6.9 naar 5.6 h. Simvastatinezuur: AUC _{0-∞} met 82% (33.5 → 6.1 ng/ml.h), Cmax met 69% (3.5 → 1.1 ng/ml), t _{1/2} van 5.9 naar 3.7 h. Regime: carbamazepine start 200 mg 1 dd op dag 1+2, daarna 300 mg 2 dd op dag 3 t/m 14; simvastatine 80 mg éénmalig op dag 15. Studie onder 12 gezonde mannen.	3A
Murphy MJ. Postgrad Med J 1999;75:359-60.	simvastatine + fenytoïne	toename cholesterolspiegel van 9.4 naar 15.99 mmol/l en toename γ-GT van normaal (5-50 E/l) naar 175 E/l na vervanging valproaat door fenytoïne 325 mg/dag bij vrouw (50) op simvastatine 10 mg/dag. Simvastatine verhoogd naar 40 mg, vervangen door fluvastatine 40 mg, vervangen door atorvastatine 80 mg. Cholesterolspiegel bleef ver boven 10 mmol/l, tevens ontwikkeling angina. Na staken fenytoïne afname cholesterol naar 6.24 mmol/l, afname γ-GT naar normale waarden. Cholesterol blijft sindsdien onder 7 mmol/l. →WFG: ontwikkeling angina mogelijk te wijten aan verhoogde cholesterolspiegels ten gevolge van de interactie met fenytoïne, maar is niet waarschijnlijk. 'Angina' niet meegeteld voor code ernst effect, maar gescoord op basis van toename cholesterol.	1B
Sugimoto K. Clin Pharmacol Ther 2001;70:518-24.	simvastatine + hypericum	afname AUC ₀₋₂₄ simvastatinezuur met 62% (14.64 → 5.54 ng.h/ml) bij combinatie met hypericum. Geen significant verschil AUC ₀₋₂₄ + Cmax simvastatine en Cmax simvastatinezuur. Regime: hypericum 300 mg of placebo 3 dd op dag 1 t/m 14, simvastatine 10 mg éénmalig op dag 14. Studie onder 8 gezonde personen.	3A
Eggersen R. Scand J Prim Health Care 2007;25:154-9.	simvastatine + hypericum	toename LDL cholesterol 2.3 → 2.72 mmol/l, totaal cholesterol 4.56 → 5.08 mmol/l en triglyceriden 1.3 → 1.54 mmol/l bij combinatie met hypericum. Geen significant verschil HDL cholesterol. Regime: langdurig gebruik atorvastatine 10-40 mg (gem. 20.8 mg), hypericum 300 mg 2 dd of multivitamine gedurende 4 weken hieraan toegevoegd. Studie onder 24 patiënten met hypercholesterolemie.	3B

Dingemanse J. Clin Pharmacokinet 2003;42:293-301.	simvastatine + bosentan	afname AUC ₀₋₁₂ simvastatine met 34% (30.5 → 20.0 µg.h/l) en afname AUC ₀₋₁₂ simvastatinezuur met 46% (43.0 → 23.4 µg.h/l) bij combinatie met bosentan. Ook afname C _{max} + t _{1/2} simvastatine en simvastatinezuur, maar niet significant. Geen invloed simvastatine op farmacokinetiek bosentan en metabolieten bosentan. Regime: bosentan 125 mg 2 dd gedurende 5.5 dag, simvastatine 40 mg 1 dd gedurende 6 dagen. Studie onder 9 gezonde mannen.	3A
---	----------------------------	---	----

Overig	Stof	Effect
SPC Zocor	simvastatine	noemt de interactie niet
SPC Diphantoïne, Rifadin, Tegretol, fenobarbital, Mycobutin	inductoren	fenytoïne, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, rifabutine kunnen de activiteit van een aantal geneesmiddelen verminderen door inductie. Statines niet met name genoemd.
SPC Hyperiplant	hypericum	hypericum versterkt werking CYP-P450 en PGP, hierdoor kan werking simvastatine afnemen
SPC Tracleer	bosentan	noemt waarden uit Dingemanse 2003. Overweeg controle cholesterolspiegels en daarna dosisaanpassing.

Opmerkingen

WFG 12-12-17: standaardlijst CYP3A4-inductoren herzien. De herziene standaardlijst CYP3A4-inductoren bestaat uit: carbamazepine, efavirenz, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, mitotaan, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine. Bosentan gekoppeld op basis van bewijs.

Hansten: consider alternative or increase simvastatin dose or monitor serum lipid levels.

Stockley:

-rifampicine: it might be necessary to increase the dosage of simvastatin.

-carbamazepine: this appears to be the only study. A dose increase seems likely to be necessary. Monitor concurrent use to check simvastatine is effective.

-hypericum: the clinical significance of these reductions is unclear, but it may be prudent to consider an interaction if lipid-lowering targets are low.

-bosentan: a 40% reduction in the AUC of simvastatin is potentially clinically significant.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017

Atorvastatine + CYP3A4-inductoren

B

2-OH-atorvastatinezuur en 4-OH-atorvastatinezuur zijn actieve metabolieten van atorvastatine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Backman JT. Clin Pharmacol Ther 2005;78:154-67.	atorvastatine + rifampicine	afname AUC, Cmax en t1/2 atorvastatine, 2-OH-atorvastatinezuur en 4-OH atorvastatinezuur bij combinatie met rifampicine. -atorvastatine: afname AUC met 80%, en lacton met 93%; afname t1/2 met 74% en van lacton met 82%; 2-hydroxyatorvastatinezuur: afname AUC met 43% en lacton met 61%, afname t1/2 met 70%; toename Cmax met 68%; 4-hydroxyatorvastatinezuur: afname AUC met 81%, lacton met 76%. Grote interindividuele variatie! Regime: rifampicine 600 mg 1dd of placebo ged. 5 dagen, atorvastatine 40 mg 1x op dag 6; 10 vrijwilligers.	3A
Murphy MJ. Postgrad Med J 1999;75:359-60.	atorvastatine + fenytoïne	zie bij simvastatine.	1B
Andr�n L. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:913-6.	atorvastatine + hypericum	toename LDL cholesterol 2,3 → 2,7 mmol/l en totaal cholesterol 4,8 → 5,1 mmol/l bij combinatie atorvastatine + hypericum in vergelijking met atorvastatine + multivitamine. Geen significant verschil HDL cholesterol en triglyceriden. Regime: langdurig atorvastatine 10-40 mg, hypericum 300 mg 2 dd of multivitamine gedurende 4 weken hieraan toegevoegd. Studie onder 16 patiënten met hypercholesterolemie.	3B

Overig	Stof	Effect
SPC Lipitor	atorvastatine + CYP3A4 inductoren	gelijktijdig gebruik met CYP3A4 inductoren kan leiden tot variabele afnames in plasmaconcentraties atorvastatine. Vanwege tweevoudig interactiemechanisme van rifampicine (inductie CYP3A en remming opname in levercel via transporter OATP1B1) wordt exact gelijktijdige toediening van atorvastatine en rifampicine aanbevolen. Uitgestelde toediening atorvastatine na toediening rifampicine wordt in verband gebracht met significante afname atorvastatine-spiegels.
SPC Diphantoïne, Rifadin, Tegretol, fenobarbital, Mycobutin.	inductoren	fenytoïne, rifampicine, carbamazepine, fenobarbital, rifabutine kunnen de activiteit van een aantal geneesmiddelen verminderen door inductie. Statines niet met name genoemd.
SPC Hyperiplant, Tracleer	hypericum, bosentan	noemen de interactie alleen voor simvastatine.

Opmerkingen

Hansten: consider alternative or increase atorvastatin dose or monitor serum lipid levels.

Stockley - rifampicine: it might be necessary to increase the dosage of atorvastatin.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		