

Bron	Pagina	Ref. nr.	Bewijs	Effect (omschrijving + letter)	
Hansten	--				
Stockley ed. 8	--				
Extra-1	SPC Onglyza – NL + Scientific Discussion -diltiazem  - ketoconazol		1	<p>- toename Cmax saxagliptine met 63% en AUC met 2,1x i.c.m. diltiazem. Tevens afname Cmax actieve metaboliet met 44% en AUC met 34%. Regime: saxagliptine 10 mg eenmalig, i.c.m. diltiazem 360 mg (n=14).</p> <p>- toename Cmax saxagliptine met 62% en AUC 2,5x i.c.m. ketoconazol. Tevens afname Cmax actieve metaboliet van 95% en AUC van 88%. Regime: saxagliptine 100 mg eenmalig, i.c.m. ketoconazol 200 mg 2dd (n=16) bij vrijwilligers.</p> <p>Risico op klinisch belangrijke interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen is laag. Metabolisme: voornamelijk via CYP3A4/5; de belangrijkste metaboliet is half zo werkzaam als saxagliptine. Overdosering: bij orale dosering van 400 mg (therapeutische dosering: 5 mg) geen klinisch effect op QTc-interval of hartslag → grote therapeutische breedte. → GIC: de getallen voor de actieve metaboliet in de Amerikaanse SPC verschillen net iets van de Europese, 34% vs. 36% en 88% vs. 90%.</p>	A
Extra-2	SPC Onglyza – VS - diltiazam  - ketoconazol   <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022350lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022350lbl.pdf</a> (geraadpleegd 22-01-10)		1	<p>- toename Cmax saxagliptine met 63% en AUC met 2,1x i.c.m. diltiazem. Afname Cmax actieve metaboliet met 44% en AUC met 36%. Regime: saxagliptine 10 mg eenmalig, i.c.m. diltiazem 360 mg</p> <p>- toename Cmax saxagliptine met 62% en AUC met 2,5x bij combinatie ketoconazol 2dd 200 mg en saxagliptine eenmalig 100 mg. Tevens afname Cmax actieve metaboliet met 95% en AUC met 90%. Regime: saxagliptine 100 mg eenmalig, i.c.m. ketoconazol 200 mg 2dd</p> <p>- toename Cmax saxagliptine met 2,4x en AUC 3,7x bij combinatie ketoconazol 2dd 200 mg en saxagliptine eenmalig 20 mg. Tevens afname Cmax actieve metaboliet met 96% en AUC met 90%. Regime: saxagliptine 20 mg eenmalig, i.c.m. ketoconazol 200 mg 2dd.</p>	A

## Opmerkingen

WFG: geen actie nodig, redelijke therapeutische breedte en effecten op saxagliptine en de 'half zo actieve metaboliet' heffen elkaar vrijwel op. Diltiazem ook koppelen op basis van bewijs.

Amerikaanse SPC: Advies: bij gelijktijdig gebruik sterke CYP3A4-remmers, dosering verlagen van 5 naar 2,5 mg. In VS is ook een tablet van 2,5 mg op de markt, deze wordt toegepast bij mild-ernstig nierfalen en gelijktijdig gebruik van een sterke CYP3A4 remmer.

Volgens NL SPC geen dosisaanpassing nodig: bij combinatie ketoconazol + saxagliptine neemt AUC(saxagliptine+metaboliet) < 2x toe (gem. 13%, range 4-23%), klinisch niet relevant. Wel bijwerkingen monitoren. → Contact opgenomen met fabrikant (Bristol-Myers Squibb) over verschil NL-VS.

Antwoord fabrikant: "Bij de beoordeling van het dossier heeft de EMEA iets andere accenten gelegd. Voor wat betreft de mogelijke interactie met sterke CYP3A4/5 remmers is gekeken naar de effecten van combineren met ketoconazol. Daarbij bleek inderdaad zowel de Cmax als de AUC waarden voor saxagliptine verhoogd (resp 62% en 2,5 maal hoger). Dit was voor de FDA reden om een halvering van de dosering voor te stellen.

De EMEA heeft echter in de beoordeling mede betrokken dat de Cmax en AUC waarden van de actieve metaboliet BMS-510849 bij combineren met ketoconazol juist was verlaagd (met 95% en 88% resp.) zodat het totaal van saxagliptine plus metaboliet niet klinisch relevant wijzigde (AUC stijging 4-28%, gem 13%). (informatie EPAR) Daarnaast heeft de EMEA wel aanbevolen dat bij gebruik van deze combinatie gemonitord moet worden op eventuele bijwerkingen.

De conclusie is dus, dat in principe geen dosisaanpassing behoeft te worden doorgevoerd op basis van geneesmiddelinteracties en in het algemeen gezegd kan worden dat klinische gegevens er op duiden dat het risico op klinisch belangrijke interacties met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen laag is. (letterlijke tekst SmPC)"

PubMed: -- (gezocht op saxagliptine).

Risicogroep	
Incidentie	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	ja	nee	23 maart 2010