

Diltiazem/verapamil + CYP3A4-remmers

M 1032A

erytromycine, claritromycine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Steenbergen JA. Ann Pharmacother 1998;32:387-8.	verapamil + claritromycine erytromycine	afname hartslag van 72 naar 37-50 bpm, 6 dagen na start claritromycine bij vrouw (77) op verapamil en propranolol; halvering dosis propranolol en verapamil nodig. 2 jaar later opname ziekenhuis wegens zwakte, misselijk, diarree, 2 dagen na start erytromycine 333 mg 3dd, afname hartslag van 56 naar 40/min, afname systolische bloeddruk naar 80 mm Hg. Eerder gebruik erytromycine, tot 3x toe icm β -blokker (nadolol, propranolol) geen probleem.	1B
Goldschmidt N. Ann Pharmacother 2001;35:1396-9.	verapamil + erytromycine	QTc-interval 583 msec, hypotensie, AV-block en bradycardie, 7 dagen na toevoegen erytromycine 2 g/dag aan verapamil 480 mg/dag bij vrouw (79). 4 dagen na staken beide middelen QTc-interval 418 msec. Geen spiegelmetering uitgevoerd.	1E
Ray WA. N Engl J Med 2004;351:1089-96. zie ook opmerkingen	diltiazem + erytromycine verapamil + erytromycine	cohortstudie naar relatie erytromycine en risico op acute hartdood: 1x acute hartdood op diltiazem + erytromycine in 106 persoonsjaren 2x acute hartdood op verapamil + erytromycine in 78 persoonsjaren 0x acute hartdood op andere middelen + erytromycine in 10 persoonsjaren Auteurs: totaal 3x hartdood op 194 persoonsjaren, 5.35x zo hoog risico op plotseling overlijden bij gelijktijdig gebruik erytromycine + CYP3A4-remmer. Geen acute hartdood bij combinatie erytromycine + andere stoffen (ketoconazol, itraconazol, fluconazol). → GIC: let op: het gaat hier om erytromycine waaraan een remmer is toegevoegd, ipv andersom → WFG 2005: ivm case-control-karakter is dit een sterker bewijs dan alleen casestudies.	2F

Overig	Stof	Effect
Kaaser YA. Am J Health-Syst Pharm 1998;55:2417-8.	verapamil + claritromycine	duizeligheid, flauwvallen 24 uur na start claritromycine 250 mg 2dd + verapamil 120 mg 2dd, niet meer kunnen staan, bloeddruk 89/39 mmHg, hartslag 50 bpm na nog 1 dag bij 53-jarige vrouw met COPD, atriumfibrilleren, nefropathie (waarvoor hemodialyse). Symptomen wijzen mogelijk op verapamil overdosering. Na stoppen verapamil 'verbeterde conditie'. Verapamil herstart, 40 mg 1 dd: bloeddruk 115/70, hartslag 100. Comedicatie: erythropoëetine, calcitriol, acetylsalicylzuur, calciumcarbonaat simvastatine, digoxine, clothiapine, salmeterol, budesonide. → GIC: niet meegenomen in de score, is niet onderbouwend: digoxine, calcitriol, budesonide, erythropoëetine zijn net als claritromycine Pgp-substraat; mogelijk farmacodynamische IA tussen digoxine en verapamil waardoor hypotensie en bradycardie.

Opmerkingen

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

WFG 2010: ondanks dat er alleen bewijs is voor een interactie met erytromycine en claritromycine, wordt deze interactie gekoppeld aan alle sterke CYP3A4-remmers op basis van analogie. Bij erytromycine en claritromycine speelt mogelijk ook QTc-verlenging een rol; beide stoffen staan op Arizona-CERT lijst 1.

Ray 2004: deze cohortstudie is gerefereerd in oa NTvG 2005;149:551 en GebuP 2005;39:34-5, waarbij de NTvG-referent concludeert dat het risico op acute hartdood 5x hoger is (NB. volgens NEJM is het betrouwbaarheidsinterval 1.7-16.6), en dat dit geldt voor alle stoffen: ketoconazol, itraconazol, fluconazol, diltiazem, verapamil. Beide referaten adviseren combinatie van erytromycine en sterke CYP3A4-remmers te vermijden.

Stockley: erytromycine/claritromycine + verapamil/diltiazem: weinig gegevens bekend, maar interactie lijkt bewezen en klinisch relevant. Verlaag de dosering verapamil bij toevoeging erytromycine of claritromycine.

Hansten: erytromycine + verapamil: minimaliseer risico. Probeer een alternatief voor erytromycine dat CYP3A4 niet remt, zoals azithromycine. Wanneer combinatie wordt gegeven, monitor de patiënt. Mogelijk geldt interactie ook voor diltiazem, claritromycine.

SPC Tildiem (diltiazem): IA wordt niet genoemd.

SPC Isoptin(verapamil): middelen die CYP3A4 remmen kunnen de klaring van verapamil veranderen. De plasmaconcentratie van verapamil kan worden verhoogd door CYP3A4-remmers zoals cimetidine, erytromycine en andere macroliden zoals clarithromycine, ciclosporine, azolantimycotica waaronder itraconazol en nefazodon en telitromycine.

Pubmed: --

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 Werkgroep IA	Ja	Ja	11 april 2019

Diltiazem/verapamil + Cimetidine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Winship LC. Pharmacotherapy 1985;5:16-9.	diltiazem	toename Cmax 46.4 → 73.1 ng/ml en AUC 14.6 → 22.4 µg*min/ml na 7 dagen cimetidine 300 mg en diltiazem 60 mg 1x bij 6 vrijwilligers.	3A
Smith MS. Clin Pharmacol Ther 1984;36:551-4.	verapamil	toename biologische beschikbaarheid verapamil 26% → 49% bij combinatie cimetidine + 120 mg verapamil oraal, echter geen verschil in klaring, geen veranderingen in PR-interval; andersom, geen farmacokinetische verschillen bij combinatie cimetidine 300 mg 4dd ged. 8 dagen + eenmalig verapamil 10 mg iv.	3A
Loi CM. Clin Pharmacol Ther 1985;37:654-7.	verapamil	afname Cl verapamil met 21% en t1/2 met 50% na 5 dagen cimetidine 300 mg 4dd en eenmalig verapamil 10 mg iv bij 9 vrijwilligers.	3A
Mikus G. J Pharmacol Exp Ther 1990;253:1042-8.	verapamil	S-verapamil: toename AUC 29 → 41 min*nmol/ml R-verapamil: toename AUC 124.7 → 156.8 min*nmol/ml toename negatief dromotroop effect bij 5 van 6 vrijwilligers. Regime: verapamil 160 mg 1-malig, al dan niet na 6 dagen cimetidine 400 mg 2dd	3B
Mikus G. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1987;335(Suppl):R106.	verapamil	toename biologische beschikbaarheid verapamil van 35% naar 42%, afname orale klaring met 30% bij combinatie cimetidine 400 mg 2dd ged. 1 week. →GIC: informatie overgenomen uit Stockley	0A
Mazhar M. Clin Res 1984;32:741A. niet fulltext beschikbaar	diltiazem	toename AUC diltiazem met 25-50%, toename spiegel met 40%. Regime: onbekend, single-dose studie →GIC: informatie overgenomen uit Stockley	0A

Ontkrachtend	Stof	Effect
Abernethy DR. Clin Pharmacol Ther 1985;38:242-9.	verapamil	geen verschil in farmacokinetische en farmacodynamische parameters verapamil na toediening iv 10 mg of oraal 120 mg 2x icm cimetidine 300 mg 4dd bij 9 vrijwilligers.
Wing LMH. Br J Clin Pharmacol 1985;19:385-91.	verapamil	geen verschil in farmacokinetische parameters verapamil door cimetidine Regime: verapamil oraal 80 mg 1x of iv 0.15 mg/kg lich.gewicht, al dan niet na 7 dagen cimetidine 1 g/dag; 8 vrijwilligers.

Opmerkingen

Stockley: cimetidine verhoogt diltiazem, hemodynamische veranderingen zijn minimaal; dosis diltiazem met 30-50% verlagen. Het is onduidelijk of het ook de plasmaspiegel van verapamil beïnvloedt. Zolang hier niet meer over bekend is, monitoren op bijwerkingen en de dosering van verapamil zo nodig met 50% verlagen.
Met verapamil: not well established, mogelijk dosering verlagen.

Hansten: combinatie cimetidine + diltiazem: minimaliseer risico. Vervang cimetidine door ranitidine, monitor patiënten die de combinatie wel krijgen op symptomen als bradycardie of hypotensie.

Combinatie cimetidine + verapamil: minimaliseer risico. Vervang cimetidine door een andere H2-antagonist, monitor patiënten die de combinatie wel krijgen op symptomen als bradycardie, hypotensie of hartblok.

SPC Isoptin: de plasmaconcentratie van verapamil kan worden verhoogd door CYP3A4-remmers.

SPC cimetidine (diverse fabrikanten): zegt alleen dat cimetidine mogelijk invloed heeft op geneesmiddelen gemetaboliseerd door het CYP450-systeem.

Risicofactoren	als A
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	als A		