

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Spence R. Clin Pharmacol Ther 2010;88:513-20		toename Cmax ambrisentan van 421 naar 624 ng/ml (48%) en toename AUC van 2952 naar 6535 ng.h/ml (121%) Combinatie leidde tot 2x zoveel bijwerkingen, m.n. hoofdpijn (van 25% naar 50%). Regime: ambrisentan 5 mg 1 dd op dag 1-14, ciclosporine 100-150 mg 2 dd op dag 6-14; 28 gezonde personen.  Ook toevoeging ambrisentan aan ciclosporine onderzocht: ambrisentan geen invloed op farmacokinetiek ciclosporine. Ook hier 2x zoveel bijwerkingen bij combinatie, m.n. hoofdpijn (van 12,5 naar 63,3%), misselijkheid (van 0 naar 22,7%), pijn in extremiteiten (van 0 naar 22,7%), flushing (van 16,7 naar 40,9%).	3B
SPC Volibris zie opmerkingen		<i>toename Cmax en AUC</i> ambrisentan met 48 resp. 121% na combinatie met ciclosporine bij gezonde personen. Regime: ciclosporine 100-150 mg 2 dd, ambrisentan 5 mg 1 dd. → GIC: resultaten komen overeen met Spence 2010.	1A

**Opmerkingen**

Stockley: the manufacturers advice caution in patients also taking drugs that affect transporter proteins, such as ciclosporin.

SPC Volibris:

- rubriek interacties: dosis ambrisentan beperken tot 5 mg bij combinatie met ciclosporine.  
→ GIC: normale dosering ambrisentan 1 dd 5 mg, bij PAH geassocieerd met bindweefselaandoening eventueel verhogen tot 10 mg/dag.
- rubriek bijwerkingen: hoofdpijn komt zeer vaak voor (>1/10), frequentie van hoofdpijn leek hoger met 10 mg ambrisentan.
- rubriek overdosering: geen ervaring met PAH patiënten die dagelijkse doseringen Volibris krijgen hoger dan 10 mg. Bij gezonde vrijwilligers waren enkelvoudige doseringen van 50-100 mg geassocieerd met hoofdpijn, overmatig blozen, duizeligheid, misselijkheid en neusverstopping. Overdosering kan mogelijk resulteren in hypotensie.

Scientific Discussion Volibris, Prod Info USA: geen aanvullende informatie.

WFG 07-12-2010: PAH met bindweefselaandoening komt vaak voor, in de praktijk zullen de meeste patiënten waarschijnlijk 10 mg/dag ambrisentan gebruiken. Bij verdubbeling AUC is advies fabrikant om maximaal 5 mg te gebruiken reëel. Interactie daarom melden met advies maximaal 5 mg/dag.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	07-12-2010