

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Rasilez + aanvullende informatie fabrikant		toename AUC aliskiren met factor 5 en Cmax met factor 2 na combinatie met ciclosporine bij gezonde personen. Verhoging kan groter zijn bij hogere dosis aliskiren. Regime: aliskiren 75 mg/dag, ciclosporine 200 en 600 mg. Aanvullende gegevens fabrikant: ciclosporine 200 en 600 mg gaven dezelfde toename. Eenmalige toediening ciclosporine. → GIC: studie is intern en verdere gegevens worden niet vrijgegeven.	1A

Opmerkingen

WFG 07-12-2010: hypotensie is een risicofactor indien ciclosporine bij transplantatie wordt toegepast, voorschrijver ciclosporine daarom op de hoogte brengen. Bij voorkeur aliskiren vervangen.

Stockley: evidence for an interaction between aliskiren and ciclosporin is limited, but in line with the way these drugs are known to interact.

SPC Rasilez:

- rubriek interacties: gelijktijdig gebruik van aliskiren en sterke P-gp remmers zoals ciclosporine is gecontra-indiceerd. Doses aliskiren tot 600 mg goed verdragen in gecontroleerde klinische onderzoeken.
→ GIC: normale dosering aliskiren 150 mg 1 dd, bij onvoldoende controle bloeddruk verhogen tot 300 mg 1 dd.
- rubriek overdosering: er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar met betrekking tot overdosering bij de mens. De meest waarschijnlijke uiting is hypotensie.
- rubriek bijwerkingen: over het algemeen waren bijwerkingen van lichte en voorbijgaande aard, slechts af en toe moest behandeling worden stopgezet. Meest voorkomende bijwerking is diarree.
- rubriek farmacokinetiek: blootstelling aan aliskiren nam naar verhouding meer toe dan verhoging in dosis. Na toediening enkele dosis binnen 75-600 mg resulteerde 2-voudige dosisverhoging in resp. 2.3 en 2.6-voudige verhoging AUC en Cmax. Bij steady state kan niet-lineariteit meer uitgesproken zijn.

Pubmed, Scientific Discussion, Prod Info USA, AHFS, Micromedex: geen aanvullende informatie.

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

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

Aliskiren + Itraconazol

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tapaninen T. J Clin Pharmacol 2011;51:359-367.	aliskiren + itraconazol	afname plasma-renine activiteit met 68% (van 1.54 naar 0.50 ng/ml/h) 24 uur na inname aliskiren; geen verschil in bloeddruk of hartfrequentie bij aliskiren + itraconazol vs aliskiren + placebo. Toename AUC aliskiren 6.5x (range 2.6-20.5x) en Cmax 5.8x (range 1.1-24.3x), Tmax van 1 naar 4 uur, t1/2 gelijk, toename uitscheiding met urine in 12 uur 8x, toename renale klaring 1.2x door itraconazol. Regime: Itraconazol 100 mg 2dd (1 ^e dosis 200 mg) of placebo 2dd gedurende 5 dagen, op dag 3 aliskiren 150 mg 1 uur na itraconazol/placebo, 4 weken washout, crossover; 11 gezonde vrijwilligers. Auteurs: vermijd combinatie wegens ontbreken veiligheidsgegevens bij toename aan blootstelling, risico op grote stijging in weefselconcentratie en grote interindividuele variabiliteit. Mechanisme waarschijnlijk via remming van P-gp-gemedieerde efflux van aliskiren in de dunne darm en daarnaast remming van CYP3A4 door itraconazol. WFG: score 2 (ipv 3) ivm ontbreken blinding	2A
SPC Rasilez	aliskiren + itraconazol	toename AUC aliskiren 6.5x en Cmax 5.8x door itraconazol. = getallen uit Tapaninen 2011. Regime: itraconazol 100 mg + aliskiren 150 mg; gezonde proefpersonen.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Rasilez	krachtige P-gp remmers	combinatie met krachtige Pgp-remmers (zoals itraconazol, ciclosporine, kinidine) is gecontra-indiceerd.
EPAR Rasilez (07-07-2015)	matige P-gp remmers	Niet onderzocht voor aliskiren, maar bekend dat P-gp ook de weefselopname van allerlei substraten reguleert en dat P-gp-remmers de weefsel/plasmaconcentratieverhoudingen kunnen verhogen. Daarom kunnen P-gp-remmers weefselwaarden mogelijk meer verhogen dan plasmawaarden. Om deze reden ook voorzichtigheid bij combinatie met matige P-gp remmers (ketoconazol, claritromycine, erytromycine, amiodaron).

Opmerkingen

Hansten: bespreekt studie Tapaninen. Mechanisme: inhibitie van P-gp en misschien CYP3A4-gemedieerd first-pass metabolisme van aliskiren. Advies: overweeg een alternatief voor itraconazol. Indien toch combinatie: controleer patienten ingesteld op aliskiren op een verhoogd hypotensief effect.

Stockley: bespreekt studie Tapaninen. Mechanisme: inhibitie van P-gp en CYP3A4 door itraconazol. Geeft aan dat fabrikant combinatie afraadt. Indien toch combinatie: verstandig alert te zijn op bijwerkingen van aliskiren zoals diarree, dyspepsie en hypotensie. Pas zo nodig de aliskirendosis aan.

PubMed: geen informatie interactie met andere P-gp remmers: amiodaron, azitromycine, claritromycine, kinidine, tacrolimus.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 september 2015