

Simvastatine + Amlodipine/lacidipine/lercanidipine M1092A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Nishio S. Hypertens Res 2005;28:223-7.	simvastatine + amlodipine	toename Cmax simvastatine 1.4x (9.6 → 13.7 ng/ml) en AUC 1.3x (34.3 → 43.9 ng h/ml; geen wijziging t _{1/2} simvastatine, geen ernstige bijwerkingen gemeld Regime: fase 1 simvastatine 5 mg/dag gedurende 4 weken; fase 2 simvastatine 5 mg/dag + amlodipine 5 mg/dag gedurende 4 weken bij 8 patiënten.	3A
SPC Zocor	simvastatine + amlodipine	toename concentratie simvastatinezuur met factor 1.6 door amlodipine. Bij combinatie hoger risico op myopathie. In combinatie met amlodipine mag de dosis simvastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag.	1A
SPC Norvasc	simvastatine + amlodipine	toename blootstelling aan simvastatine 1.8x door amlodipine. Regime: amlodipine 10 mg (meerdere doses) + simvastatine 80 mg. Beperk dosis simvastatine bij patiënten die amlodipine gebruiken tot 20 mg per dag.	2A
Ziviani L. Br J Clin Pharmacol 2001;51:147-52.	simvastatine + lacidipine	toename AUC simvastatinezuur 1.4x (60.4 → 81 ng/ml/h) en Cmax 1.7x (8.8 → 14.9 ng/ml) bij combinatie met lacidipine; geen wijziging t _{1/2} Regime: simvastatine 40 mg/dag + lacidipine 4 mg/dag gedurende 8 dagen, of alleen simvastatine, bij 17 vrijwilligers; 2-fase crossoverstudie met 7 dagen washout Auteurs: effect lacidipine treedt mogelijk op in de absorptiefase (reductie first pass metabolisme); 'unlikely to be of clinical relevance'	3A
SPC Lerdip	simvastatine + lercanidipine	toename AUC simvastatine 1.6x en actieve metaboliet β-hydroxyzuur 1.3x door lercanidipine; andersom geen verschil in AUC lercanidipine door simvastatine. Regime: lercanidipine 20 mg + simvastatine 40 mg gelijktijdig, herhaaldelijk. Fabrikant: het is onwaarschijnlijk dat dergelijke veranderingen klinisch relevant zijn. Wanneer lercanidipine 's morgens toegediend wordt en simvastatine 's avonds, zoals aangegeven is voor dergelijk geneesmiddel is geen interactie te verwachten. → GIC: niet duidelijk waarom fabrikant verwacht dat 's ochtends lercanidipine en 's avonds simvastatine geen interactie zou geven. Lercanidipine t _{1/2} 8-10 uur. Studie waarop getallen gebaseerd niet terug kunnen vinden.	2A

Overig	Stof	Effect
Son H. Drug Metab Pharmacokinet 2014;29:120-8.	simvastatine + amlodipine	studie naar ontwikkeling van kinetisch interactiemodel; deze studie maakt gebruik van interactiedata uit een eerdere niet-gepubliceerde studie uit 2009: toename AUCsimvastatine 1.8x en Cmax 1.9x Regime: simvastatine 40 mg met of zonder amlodipine 10 mg gelijktijdig gedurende 9 dagen, wash-out 14 dagen, cross-over; 44 gezonde mannelijke Koreaanse vrijwilligers → GIC: resultaten van deze eerdere studie staan nergens weergegeven. Son heeft de data gebruikt om een interactiemodel te ontwikkelen en laat alleen hier de resultaten van zien.
Park C. Int J Clin Pharmacol Ther 2010;48:497-503. <i>Niet in bezit GIC</i>	simvastatine + amlodipine	Beschrijving volgens abstract: afname AUC simvastatinezuur met 34% en Cmax met 37% bij gescheiden vs gelijktijdige inname van simvastatine en amlodipine. Regime: simvastatine 20 mg en amlodipine 5 tegelijk of simvastatine en na 4 uur amlodipine, gedurende 6 weken; 17 patiënten. → GIC: geen groep met placebo. Stockley bespreekt studie ook: interpretatie belemmerd door "betweengroup"-vergelijking, gebrek aan placebo en bevindingen niet significant.

Opmerkingen

WFG 5-4-2016: + lercanidipine; blijft actie Nee. Amlodipine, lacidipine en lercanidipine beïnvloeden de AUC van simvastatine veel minder dan de andere CYP3A4-remmers.

WFG 13-12-2011: actie nee, want alleen biologische beschikbaarheid neemt iets toe, de klaring wordt niet geremd, geen wijziging t_{1/2}.

Stockley: "Interactions between the statins and calcium-channel blockers are established, but the effects are not usually clinically relevant. Mechanism is unknown; amlodipine, lacidipine and lercanidipine are not inhibitors of CYP3A4."

SPC Zocor + generieken: lacidipine niet genoemd.
SPC Motens + generiek: simvastatine niet genoemd.

PubMed: andere dihydropyridines: geen hits behalve voor lercanidipine (genoemd in een review, originele studie niet gevonden).

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	5 april 2016

Simvastatine + Dapagliflozine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kasichayanula S. AdvTher 2012;29:163-77.	simvastatine + dapagliflozine	simvastatine: toename AUC van 25.2 naar 30 ng.h/ml (+19%, net buiten '1.25 no-effect-range') en afname Cmax van 5.14 naar 4.81 ng/ml simvastatinezuur: toename AUC 1.3x (16.4 → 21.3 ng.h/ml) en Cmax van 1.4 naar 1.5 ng/ml. Regime: 1-malig dapagliflozine 20 mg of simvastatine 40 mg, of dapagliflozine 20 mg + simvastatine 40 mg; studie met 23 vrijwilligers. Auteurs: toename niet klinisch relevant. Simvastatine en valsartan hadden geen effect op de AUC of Cmax van dapagliflozine.	3A
SPC Forxiga	simvastatine + dapagliflozine	toename AUC simvastatine 1.2x en AUC simvastatinezuur 1.3x na 1-malig dapagliflozine 20 mg + simvastatine. Deze toename is niet klinisch relevant. → GIC: getallen uit Kasichayanula, is van fabrikant.	2A

Opmerkingen

Hansten, Stockley: -

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	26 maart 2013

Simvastatine + Canagliflozine

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Invokana	simvastatine + canagliflozine	toename AUC simvastatine en Cmax 1.1x AUC simvastatinezuur 1.2x, Cmax 1.3x Deze toenames zijn niet klinisch relevant	1A

Overig	Stof	Effect
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/204042Orig1s000ClinPharmR.pdf Geometric mean ratio = ratio met / ratio zonder canagliflozine	simvastatine + canagliflozine	Geometric mean ratio AUC simvastatine 1.12, Cmax1.09, simvastatinezuur AUC 1.18, Cmax 1.26 (outside 80%-125% limit) Regime: simvastatine 40 mg, canagliflozine 300 mg/dag gedurende 7 dagen Major interaction pathway: CYP3A4-remming

Opmerkingen

Hansten Top 100 (ed. 2019): canagliflozine remt CYP3A4.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	23 september 2014

Simvastatine + Voclosporine

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Spc Lupkynis + Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lupkynis#assessment-history-section	simvastatine + voclosporine	- simvastatinezuur (actieve metaboliet): ↑Cmax 3.1x en AUC 1.8x; - simvastatine: ↑Cmax 1.6x, AUC ongewijzigd; dit kan mogelijk worden toegeschreven aan een interactie met BCRP in de darmen. Regime: simvastatine 40 mg 1x, gelijktijdig met voclosporine 23.7 mg 2dd; studie met gezonde vrijwilligers.	2A

Overig	Stof	Effect
Spc + EPAR Lupkynis	OATP1B1/OATP1B3-substraten + voclosporine BCRP-substraten + voclosporine	voclosporine remt de transporteiwitten OATP1B1 en -B3; monitor op myopathie en rhabdomyolyse bij combinatie met OATP1B1-/OATP1B3-substraten (simvastatinezuur is OATP1B1/OATP1B3-substraat; simvastatine is tevens BCRP-substraat). voclosporine remt BCRP <i>in vitro</i> . Een klinisch relevante remming van intestinaal BCRP kan niet uitgesloten worden en voclosporine kan de concentratie van deze substraten <i>in vivo</i> verhogen. Monitor het gebruik van BCRP-substraten waarbij kleine concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige toxiciteit (bijv. rosuvastatine). EPAR: based on <i>in vitro</i> studies, voclosporin is an inhibitor of OATP1B1 and OATP1B3. Voclosporin may also be a clinically relevant inhibitor of intestinal BCRP.

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Nee	8 april 2024