

Simvastatine + Lomitapide

M1195

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Lojuxta	simvastatine + lomitapide	toename AUC simvastatinezuur met 68% en Cmax met 57%. Regime: lopitamide 60 mg tot steady state voorafgaand aan simvastatine 40 mg of 20 mg	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Lojuxta	simvastatine + lomitapide	Het risico op myopathie bij simvastatine is dosisgerelateerd. Het gebruik van lomitapide is gecontra-indiceerd bij gebruik van hoge doses simvastatine (>40 mg).

Opmerkingen

WFG: risico op rhabdomyolyse door statines is zeer klein in vergelijking tot overlijden door de ziekte; homozygote familiale hypercholesterolemie is een fatale ziekte. Advies fabrikant volgen: simvastatine max. 40 mg/dag.

Stockley, Hansten, PubMed: geen gegevens

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	28 januari 2014

Simvastatine + Ticagrelor

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Brilique	simvastatine + ticagrelor	toename Cmax en AUC simvastatine met 81% resp. 56% na toevoeging van ticagrelor toename Cmax en AUC simvastatinezuur met 64% resp. 52%, in enkele individuele gevallen 2-3voudige toename.	1A
Australian Public Assessment Report for Ticagrelor (van fabrikant)	simvastatine + ticagrelor	toename simvastatine Cmax 81% en AUC 56%, simvastatinezuur Cmax 64% en AUC 52%. Geen gegevens over t _{1/2} Regime: ticagrelor 180 mg 2dd (!!), 1-malig simvastatine 80 mg op dag 5, 24 vrijwilligers. studie D5130C00024 Open label, randomised, two way crossover phase I study in 24 healthy volunteers who received single doses of simvastatin 80 mg alone and on day 5 of concomitant TIC (180 mg bd). - increase in simvastatin Cmax and AUC of 81% and 56% respectively and in simvastatin acid Cmax and AUC of 64% and 52%; - decrease median tmax for simvastatin (from 2.0 to 1.0 h) and for simvastatin acid (from 4.0 to 3.5 h).	1A
FDA Clinical pharmacology review (van fabrikant)	simvastatine + ticagrelor	The co-administration of ticagrelor (loading dose 270 mg, maintenance dose 180 mg for 7 days) with simvastatin 80 mg QD on Day 5: - significantly increases simvastatin AUC by 56% and Cmax by 81%. -significantly increases simvastatin acid AUC by 52% and Cmax by 64%. <u>Does not require dose adjustment</u> as the increases are no deemed to be clinically significant.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Brilique	simvastatine + ticagrelor	gebruik ticagrelor in combinatie met simvastatine doseringen >40 mg/dag kunnen bijwerkingen van simvastatine veroorzaken en dit risico moet worden afgewogen tegen potentiële voordelen. Gelijktijdig gebruik met doseringen >40 mg simvastatine wordt afgeraden.

Opmerkingen

WFG 17 januari 2012: blijft actie Ja na de nodige discussie, ondanks dat FDA aangeeft dan dosisaanpassing niet nodig is. In de VS is de 80 mg verboden. Zolang de 80 mg simvastatine in Nederland formeel nog mag (want nog niet in SPC Zocor), is de interactie riskant (toename 1.5-1.8x, dus dan kom je met 80 mg op '120 mg'; van 40 mg naar '60 mg' is nog wel te verkopen). Dus wachten tot het maximum ook in Nederland op 40 mg wordt gezet, dan kan het naar Actie Nee.

WFG november 2011: acht deze toename wel relevant. De combinatie zal veel worden gebruikt, want veel patiënten die ticagrelor krijgen gebruiken simvastatine.

SPC Zocor noemt de interactie met ticagrelor niet.

Stockley, Hansten, Pubmed, clinicaltrials.gov, Fabrikant Brilique: geen aanvullende informatie.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	17 januari 2012

Simvastatine + Danazol

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Andreou ER. Can J Clin Pharmacol 2003;10:172-4.	simvastatine + danazol	rabdomyolyse en acuut nierfalen, K 7.9 mmol/l, CK 50060 E/l, urine myoglobine >10000 µg/l, 4 weken na start danazol 600 mg/dag bij man (68) op simvastatine 40 mg/dag. Twee weken na start danazol al symptomen zoals verkleurde urine, minder urineproductie, spierzwakte (niet kunnen staan/armen optillen). Herstel na staken alle medicatie, behandeling en hemodialyse. Danazol en simvastatine niet herstart. Danazol 4 weken voor opname gestart ter vervanging van azathioprine+prednison voor autoimmuun hemolytische anemie. Clcr normaal 75 ml/min.	1E

Overig	Stof	Effect								
SPC Zocor	simvastatine + danazol	bij combinatie van danazol met hogere doses simvastatine is het risico op myopathie en rabdomyolyse verhoogd; de dosis ZOCOR mag niet hoger zijn dan 10 mg/dag								
SPC Danatrol	simvastatine + danazol	risico op myopathie en rabdomyolyse is verhoogd bij combinatie van danazol en statines welke gemetaboliseerd worden door CYP3A4 zoals simvastatine								
Egan A (namens FDA). N Engl J Med 2011;365:285-7. MACE: major adverse cardiovascular events (myocardinfarct, stroke, overlijden tgv coronaire oorzaak, arteriële revascularisatie)	simvastatine + danazol	FDA heeft dosisbeperkingen opgelegd aan Zocor. Simvastatine 80 mg mag sowieso niet meer worden voorgeschreven, behalve bij patiënten die dit al 'chronisch' gebruiken, men bedoelt 12 maanden of langer omdat dan het ergste gevaar van myopathie of rabdomyolyse is geweest. SEARCH-trial: RCT naar effect en veiligheid simvastatine 80 mg of 20 mg, 6.7 jaar. <table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">80 mg vs 20 mg</td> </tr> <tr> <td>MACE</td> <td style="text-align: center;">24.5% vs 25.7%</td> </tr> <tr> <td>myopathie (CK >10 ULN)</td> <td style="text-align: center;">0.9% vs 0.02%</td> </tr> <tr> <td>rabdomyolyse (CK >40 ULN)</td> <td style="text-align: center;">0.4% vs 0%</td> </tr> </table> Danazol: gecontraïndiceerd.		80 mg vs 20 mg	MACE	24.5% vs 25.7%	myopathie (CK >10 ULN)	0.9% vs 0.02%	rabdomyolyse (CK >40 ULN)	0.4% vs 0%
	80 mg vs 20 mg									
MACE	24.5% vs 25.7%									
myopathie (CK >10 ULN)	0.9% vs 0.02%									
rabdomyolyse (CK >40 ULN)	0.4% vs 0%									
Stankovic I. Clin Ther 2010;32:909-14.	simvastatine + danazol	rabdomyolyse bij man (80), al enige tijd op simvastatine 40 mg/dag en danazol 600 mg/dag. Opname na val tgv zwakte, een week eerder vooraf gegaan door fatigue, licht pretibiaal oedeem, progressieve bilaterale pijn in benen en krampen. Na behandeling dezelfde dag ontslag. Heropname 2 dagen later: ernstige rabdomyolyse (donkere urine, oligurie, spierpijn, CK 22700 E/l, ASAT 442 E/l, ALAT 314 E/l, hyperK, hyperfosfatemie, hypoalbuminemie). Na 6 dagen overleden ondanks behandeling. Danazol werd gegeven voor ITP (idiopathische trombocytopenische purpura). Auteurs: score 5 op de Naranjo adverse drug reaction probability scale, duidend op waarschijnlijke associatie van rabdomyolyse en de combinatie. → WFG: niet onderbouwend, te onduidelijk; patiënt gebruikte de combinatie al enige tijd, de doses varieerden; problemen vooral gezien bij hoge doses, simvastatine 40 mg en danazol 600 mg.								

Opmerkingen

Stockley: Andreou lijkt de enige melding voor simvastatine (en 2 cases met lovastatine, maar die nemen we niet mee want niet in Nederland). De farmacokinetische basis voor de interactie lijkt established.

PubMed: verder niks, ook niet op atorvastatine.

Atorvastatine:

→ WFG: bij Simvastatine/atorvastatine + CYP3A4-remmers loopt atorvastatine altijd mee met simvastatine, ook al is er niet altijd bewijs. In geval van danazol loopt het waarschijnlijk niet via CYP3A4 dus de interactie geldt niet voor atorvastatine. Het is opvallend dat zelfs Flockhart, die de neiging heeft iedere zwakke remmer of inductor te noemen, danazol niet als CYP3A4 remmer heeft opgenomen.

Geen casus of studies.

SPC Lipitor: danazol niet genoemd.

SPC Danatrol: risico op myopathie en rabdomyolyse is verhoogd bij combinatie van danazol en statines welke gemetaboliseerd worden door CYP3A4 zoals atorvastatine.

Risicogroep	hoge dosis statine, spierpijn of verhoogd CK
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	13 september 2011