

Sildenafil + Tacrolimus

M1278

ED = erectiele dysfunctie

Overig	Stof	Effect
<p>Christ B. Urology 2001;58:589-93.</p> <p>UK = UK103,320 = N-desmethyl-sildenafil, actieve metaboliet met 50% van de werking van sildenafil</p> <p>* Ter vergelijking zijn data sildenafil bij gezonde vrijwilligers van fabrikant gebruikt.</p>	sildenafil + tacrolimus	<p>niertransplantatiepatiënten op tacrolimus met ED:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sildenafil: C_{max} 44% hoger tov historische controledata* (390 vs 271 ng/ml) en AUC 90% (1405 vs 738 ng.u/ml), t_{1/2} 4.7 vs 3u, - UK: AUC factor 3 hoger tov historische data (932 vs 328 ng.u/ml), geen verschil C_{max}, t_{1/2} 8.6 vs 3.5u AUC UK 66% van AUC sildenafil vs normaal 40%. - afname systolische bloeddruk gem. 27 mmHg en diastolisch gem. 20 mmHg bij de patiënten door sildenafil; - tacrolimus: geen verandering farmacokinetiek, <p>Regime: dag 1 tacrolimus als gewend, metingen bloeddruk en tacrolimusspiegel, dag 2 tacrolimus als gewend + sildenafil 50 mg, metingen tot 24 uur na inname; 10 mannen met ED, niertransplantatie 22-67 maanden geleden en ingesteld op tacrolimus 0,5-3 mg 2 dd, azathioprine of mycofenolzuur, en oa RAAS-remmer, acetylsalicyl-zuur en verapamil; Cl_{cr} gem. 55.3 ml/min.</p> <p>Auteurs: bij zo nodig gebruik sildenafil i.c.m. tacrolimus: start met 25 mg sildenafil, pas zo nodig dosis antihypertensivum aan op de dag dat sildenafil wordt gebruikt.</p> <p>→ WFG: niet onderbouwend. Twee verschillende populaties: gezonde mannen vs. transplantatiepatiënten is niet te vergelijken. Een aantal gebruikte tevens verapamil, dit is ook een CYP3A4-remmer, kan hebben bijgedragen aan effect op sildenafil.</p>
<p>Christ B. Int J Clin PharmacolTher 2004;42:149-56. <i>Niet in bezit GIC</i></p>	sildenafil + tacrolimus	<p>Omschrijving vlg Stockley en abstract (vervolgstudie Christ 2001):</p> <ul style="list-style-type: none"> - geen significant effect op dalspiegel of t_{1/2} tacrolimus daling gemiddelde arteriële bloeddruk niet significant (1-7 mmHg), bij 2 patiënten verlaging antihypertensivum nodig, 6 patiënten milde bijwerkingen <p>Regime: sildenafil 25 mg gedurende 9 dagen toegevoegd aan bestaande medicatie waaronder tacrolimus; 9 mannen met ED en niertransplantatie (zelfde als uit Christ 2001 waarschijnlijk).</p>
<p>Cofan F. Nefrologia 2002;22:470-6. <i>Niet in bezit GIC</i></p>	sildenafil + tacrolimus	<p>Omschrijving vlg Stockley en abstract: geen effect op dalspiegel tacrolimus door sildenafil 50 of 100 mg, gebruik sildenafil goed verdragen (1x zelf-gelimeerde tachycardie, 1x milde visuele stoornis), 8 patiënten 100 mg sildenafil nodig op dag 4.</p> <p>Regime: dag 1 sildenafil 50 mg, dag 4 afhankelijk van respons op dag 1 sildenafil 50 of 100 mg; studie met 9 niertransplantatiepatiënten met ED op ciclosporine (5) of tacrolimus (4).</p>
SPC Viagra	sildenafil + CYP3A4-remmers	overweeg startdosis van 25 mg bij combinatie met CYP3A4-remmers.
SPC Revatio, tabletten (12/11/2014)	sildenafil + CYP3A4-remmers	<p>doseringsaanpassingen alleen na zorgvuldige afweging voordelen tegenrisico's. Overweeg vermindering van de dosering tot 20 mg tweemaal daags wanneer sildenafil toegediend aan patiënten die reeds CYP3A4-remmers zoals erytromycine of saquinavir gebruiken. Verlaging van de dosering tot 20 mg eenmaal daags wordt aanbevolen bij gelijktijdige toediening van sterkere CYP3A4-remmers (claritromycine, telitromycine).</p> <p>Combinatie met de sterkste CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) gecontraïndiceerd.</p>

SPC Revatio, injectie (12/11/2014)	sildenafil iv + CYP3A4-remmers	Effecten van andere geneesmiddelen op iv sildenafil: voorspellingen die gebaseerd zijn op een farmacokinetisch model suggereren dat interacties met CYP3A4-remmers minder zouden moeten zijn dan bij orale toediening van sildenafil. Het wordt verwacht dat de omvang van de interactie minder is bij iv sildenafil, omdat de interacties bij orale sildenafil, in ieder geval gedeeltelijk, worden veroorzaakt door effecten op het orale 'first-pass metabolisme'. Overweeg dosisverlaging tot 10 mg 2dd bij combinatie met CYP3A4-remmers zoals erytromycine. Verlaaging dosis tot 10 mg 1dd bij combinatie sterkere CYP3A4-remmers (claritromycine, telitromycine). Combinatie met de sterkste CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, ritonavir) gecontraïndiceerd.
SPC Prograft	tacrolimus + CYP3A4-substraten	tacrolimus is een remmer van CYP3A4 en kan bij gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze door CYP3A4 gemetaboliseerd worden, het metabolisme van deze geneesmiddelen veranderen.

Opmerkingen

Stockley: toename in sildenafilspiegels bij niertransplantatiepatiënten kan ook door andere redenen komen dan tacrolimus (andere medicatie). Gezien bloeddrukdaling in de studies wordt aanbevolen het advies van de fabrikant aan te houden: start met 25 mg en verhoog dosering op geleide van effect en bijwerkingen.

PubMed: gezocht op andere fosfodiesteraseremmers (avanafil, tadalafil en vardenafil), deze worden ook gemetaboliseerd door CYP3A4. Alleen studie voor vardenafil gevonden.

Hansten: niets

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Nee	Nee	12 mei 2015