

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Shoaf SE. Br J Clin Pharmacol 2012;73:579-87.	tolvaptan + rifampicine	afname AUC tolvaptan met 87% (11600 → 1470 ng.h/ml) en Cmax met 83% (1000 → 168 ng/ml); afname urine-output 0-24h met 30% (12.3 → 8.8 l) en met 50% (6 → 3 l) 24-48 uur na inname; geen verschil in urine-excretiesnelheid 0-8 uur na inname, de urine excretie in deze periode was maximaal. Dit bij tolvaptanspiegels 48-296 ng/ml. Regime: dag 1 en 9 tolvaptan 240 mg 1dd, dag 3-10 rifampicine 600 mg 1dd. Tolvaptan en rifampicine op dag 9 tegelijk ingenomen; 15 gezonde vrijwilligers Auteurs: vanwege verzadigbaar effect van tolvaptan op urine-excretiesnelheid hebben veranderingen in kinetiek van tolvaptan geen proportioneel effect op de urine-excretiesnelheid. → GIC: normale dosering tolvaptan 15-60 mg/dag. Hier 240 mg/dag vanwege verwachting grote invloed rifampicine.	3A
SPC/EPAR Jinarc 2015	tolvaptan + rifampicine	afname AUC tolvaptan met 87% en Cmax met 83% door rifampicine. Combinatie vermijden.	1A
SPC/EPAR Samsca	tolvaptan + rifampicine	zelfde getallen als SPC Jinarc. Voorzichtigheid geboden bij combinatie.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC/EPAR Jinarc 2015	CYP3A- inductoren	combinatie met krachtige CYP3A-inductoren (bv. rifampicine, rifabutine, fenytoïne, carbamazepine, hypericum) moet worden vermeden.
SPC/EPAR Samsca 2009	CYP3A4- inductoren	voorzichtigheid geboden bij combinatie met CYP3A4-inductoren (bv. rifampicine, barbituraten)
Shoaf SE. Br J Clin Pharmacol 2012;73:579-87.	tolvaptan	maximaal effect tolvaptan op urine-excretiesnelheid bij spiegel rond 100 ng/ml, onwerkzaam <20 ng/ml.
Knoop H. Pneumologie 2013;67:219-22. <i>niet in bezit GIC</i>	tolvaptan + rifampicine	Vrouw (49) met pulmonale TB en (syndroom van inadequate antidiuretische hormoonsecretie) SIADH reageerde niet op vloeistofbeperking of gebruik van tolvaptan. Dit laatste is mogelijk te verklaren door interactie tussen tolvaptan en de rifampicine die tevens werd gebruikt.

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties 06-07-2020: standaardlijst sterke CYP3A4-inductoren koppelen; tolvaptan is substraat voor CYP3A4 (vrijwel uitsluitend). Er is geen onderbouwing gevonden voor interactie met andere CYP3A4-inductoren dan rifampicine.

Bewaking na staken van een inductor standaard verlengen met 28 dagen, ongeacht de inductor en het betrokken geïnduceerde enzym of transporter.

WFG 24-11-15: actie Ja. In het advies onderscheid maken naar indicatie. SIADH is een acute situatie die wordt behandeld in het ziekenhuis, een signaal is niet nodig. ADPKD komt wel buiten het ziekenhuis voor. Bij cysten nieren is levenslange therapie nodig of tot transplantatie. Tolvaptan is een waterdiureticum, er worden geen zouten uit geplast. Het risico is te snelle schommelingen in de Na-concentratie, met effect op de osmolaliteit. Advies: overleg met de voorschrijver, de te ondernemen actie is individueel; gezien de complexiteit van het onderliggende ziektebeeld is overleg tussen de behandelaars gewenst.

SPC's rifampicine: interactie niet genoemd.

Hansten: gebaseerd op productinfo Samsca. Advies: monitor patiënten stabiel op tolvaptan voor verandering in respons bij toevoeging of staken van rifampicine. Waarschijnlijk moet de dosering van tolvaptan worden verhoogd in aanwezigheid van rifampicine. Mechanisme: inductie CYP3A4 en mogelijk ook P-gp.

Stockley:gebaseerd op Shoaf 2012 en productinfo Samsca. Advies: monitor tolvaptan bij combinatie met rifampicine. Wees alert op een verminderd effect van tolvaptan en verhoog zo nodig de dosering. Mechanisme: inductie CYP3A4 door rifampicine.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG IA	Ja	Ja	6 juli 2020