

| Onderbouwend  | Stof                       | Effect   | Code |
|---|----------------------------|--|------|
| Shoaf SE.<br>Br J Clin Pharmacol<br>2012;73:579-87. | tolvaptan +<br>ketoconazol | toename AUC tolvaptan 5.6x (1360→7670 ng.h/ml), Cmax 3.5x (174→606 ng/ml) en toename urine output 0-24h 1.3x (5.9→ 7.7 l) door ketoconazol. Bijwerkingen mild tot matig (hoofdpijn, duizeligheid). Regime: dag 1 en 5 tolvaptan 30 mg 1dd (17x) of placebo (5x), dag 4 - 6 ketoconazol 200 mg 1dd; op dag 5 tolvaptan en ketoconazol tegelijk ingenomen; 22 gezonde vrijwilligers. Auteurs: vanwege verzadigbaar effect van tolvaptan op urine-excretiesnelheid hebben veranderingen in kinetiek van tolvaptan geen proportioneel effect op de urine-excretiesnelheid. | 3B   |
| SPC/EPAR Jinarc 2015                                | tolvaptan +<br>ketoconazol | toename AUC tolvaptan met 440%, Cmax met 248% en t1/2 met 50% door ketoconazol.  | 1A   |
| SPC/EPAR Samsca 2009                                | tolvaptan +<br>ketoconazol | toename AUC tolvaptan ca 5x, Cmax 3x en t1/2 1.5x door ketoconazol. Voorzichtigheid bij combinatie met ketoconazol.  | 1A   |
| SPC ketoconazol tabletten<br>HRA                    | tolvaptan +<br>ketoconazol | toename in plasmaconcentratie tolvaptan waargenomen. De combinatie is gecontra-indiceerd.  | 0A   |

| Overig  | Stof                          | Effect   |
|---|-------------------------------|--|
| SPC/EPAR Jinarc 2015                                | tolvaptan +<br>CYP3A-remmers  | matige of sterke CYP3A-remmers verhogen de blootstelling van tolvaptan. Bij combinatie tolvaptan 15-30 mg 1dd.<br><br>Tolvaptan increased urine excretion at concentrations as low as 25-40 ng/mL; urine volumes for 0 to 2 hours post-dose following 1 hour IV infusion of tolvaptan are about 66% higher compared to placebo. A maximal increase in urine excretion rate (3-5 times greater than baseline) appears to be reached when tolvaptan concentrations are greater than 150 ng/mL. |
| SPC/EPAR Samsca 2009                                | tolvaptan +<br>CYP3A4-remmers | toename AUC tolvaptan max. 5.4x door sterke CYP3A4-remmers. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van CYP3A4-remmers. →GIC: getal 5.4x waarschijnlijk alleen gebaseerd op Shoaf 2012.  |
| Shoaf SE.<br>Br J Clin Pharmacol<br>2012;73:579-87. | tolvaptan                     | Doseringen >60 mg/dag hebben eenzelfde maximale excretiesnelheid respons, maar wel een langere werkingsduur. Trials met doseringen oplopend van 60 tot 480 mg toonden verzadiging van de urine-excretiesnelheid respons en urinevolume respons op tolvaptan. Maximaal effect tolvaptan op urine-excretiesnelheid bij spiegel rond 100 ng/ml, onwerkzaam <20 ng/ml.   |

### Opmerkingen

WFG: 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.

Hansten: gebaseerd op productinformatie Samsca. Advies: overweeg alternatief voor ketoconazol. Indien toch gecombineerd: monitor op toxiciteit van tolvaptan. Mogelijk toename in bijwerkingen zoals constipatie, droge mond en hyperglykemie. Mechanisme: remming CYP3A4 en mogelijk ook P-gP door ketoconazol.

Stockley: gebaseerd op productinformatie Samsca. Amerikaanse productinfo zegt combinatie vermijden, UK productinfo zegt voorzichtigheid geboden. Advies: indien combinatie met CYP3A4-remmer noodzakelijk: monitor voor toename in bijwerkingen van tolvaptan zoals droge mond, dorst en vaker plassen. Monitor de vloeistof- en elektrolytenstatus.

PubMed: niets gevonden over interactie met andere CYP3A4-remmers.

|             |  |
|-------------|--|
| Risicogroep |  |
|-------------|--|

|                | <b>Interactie</b> | <b>Actie</b> | <b>Datum</b>     |
|----------------|-------------------|--------------|------------------|
| Beslissing WFG | Ja                | Ja           | 24 november 2015 |