

Interacties tolvaptan

Effect van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van tolvaptan

CYP3A-remmers

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die matige (bv. amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacine, crizotinib, darunavir/ritonavir, diltiazem, erytromycine, fluconazol, fosamprenavir, imatinib, verapamil) of sterke (bv. itraconazol, ketoconazol, ritonavir, claritromycine) CYP3A-remmers zijn, verhogen de blootstelling aan tolvaptan. Gelijktijdige toediening van tolvaptan en ketoconazol leidde tot een stijging met 440% van de *area under time-concentration curve* (AUC) en een stijging met 248% van de maximaal waargenomen plasmaconcentratie (C_{max}) voor tolvaptan.

Gelijktijdige toediening van tolvaptan met grapefruitsap, een matige tot sterke CYP3A-remmer, leidde tot een verdubbeling van de piekconcentraties van tolvaptan (C_{max}).

Een dosisverlaging van tolvaptan is aanbevolen voor patiënten wanneer ze matige of sterke CYP3A-remmers gebruiken (zie rubriek 4.2). Patiënten die matige of sterke CYP3A-remmers innemen, moeten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld, met name indien de remmers vaker dan eenmaal per dag worden ingenomen.

CYP3A-inductoren

Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die krachtige CYP3A-inductoren zijn (bv. rifampicine) leidt tot een daling van de blootstelling en werkzaamheid van tolvaptan. Gelijktijdige toediening van tolvaptan met rifampicine verlaagt de C_{max} en AUC voor tolvaptan met ongeveer 85%. Daarom moet gelijktijdige toediening van tolvaptan met krachtige CYP3A-inductoren (bv. rifampicine, rifabutine, rifapentine, fenytoïne, carbamazepine en sint-janskruid) worden vermeden.

Gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum verhogen

Er is geen ervaring van gecontroleerd klinisch onderzoek met gelijktijdig gebruik van tolvaptan en hypertone fysiologische zoutoplossing, orale natriumformuleringen en geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum verhogen. Geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte, zoals bruisende analgetica en bepaalde behandelingen voor dyspepsie die natrium bevatten, kunnen de natriumconcentratie in serum ook doen stijgen. Gelijktijdig gebruik van tolvaptan met geneesmiddelen die de natriumconcentratie in serum doen stijgen, kunnen leiden tot een groter risico op het ontwikkelen van hypernatriëmie (zie rubriek 4.4) en is daarom niet aanbevolen.

Diuretica

Tolvaptan in combinatie met diuretica is niet uitgebreid onderzocht bij ADPKD. Hoewel er geen synergistisch of aanvullend effect blijkt te zijn bij gelijktijdig gebruik van tolvaptan met lis- en

thiazidediuretica, kan elke geneesmiddelenklasse leiden tot ernstige dehydratie, hetgeen een risicofactor is voor nierdisfunctie. Als dehydratie of nierdisfunctie optreedt, moeten de nodige maatregelen worden genomen die kunnen bestaan uit de noodzaak van onderbreking of verlaging van de dosis tolvaptan en/of diuretica en meer vloeistofinname. Andere mogelijke oorzaken van nierdisfunctie of dehydratie moeten worden geëvalueerd en behandeld.

Effect van tolvaptan op de farmacokinetiek van andere producten

CYP3A-substraten

Bij gezonde proefpersonen had tolvaptan, een CYP3A-substraat, geen effect op de plasmaconcentraties van bepaalde andere CYP3A-substraten (bv. warfarine of amiodaron). Tolvaptan leidde tot een 1,3- tot 1,5-voudige stijging in de plasmaspiegel van lovastatine. Hoewel deze stijging klinisch niet relevant is, wijst dit er toch op dat tolvaptan de blootstelling aan CYP3A4-substraten potentieel kan verhogen.

Transportersubstraten

In-vitro-onderzoek duidt erop dat tolvaptan een substraat en competitieve remmer is van P-glycoproteïne (P-gp). *In-vitro*-onderzoek duidt erop dat tolvaptan of zijn oxobutyrimetaboliet een mogelijk remmend effect heeft op de transporteiwitten OATP1B1, OATP1B3, OAT3, BCRP en OCT1.

Steady-state-concentraties van digoxine waren verhoogd (met een factor 1,3 voor de maximaal waargenomen plasmaconcentratie [C_{max}] en met een factor 1,2 voor *area under the plasma concentration-time curve* over het doseringsinterval [AUC_{τ}]) bij gelijktijdige toediening met meerdere eenmaal daagse doses van 60 mg tolvaptan. Patiënten die digoxine of andere P-gp-substraten met een smalle therapeutische index krijgen (bv. dabigatran), moeten daarom met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en bij hen dienen daarom de effecten van overmatige digoxine te worden gecontroleerd wanneer ze met tolvaptan worden behandeld.

Statines die vaak worden gebruikt in het fase 3-hoofdonderzoek met tolvaptan (bv. rosuvastatine en pitavastatine) zijn OATP1B1- of OATP1B3-substraten, hoewel er voor tolvaptan bij ADPKD geen verschil is waargenomen in het bijwerkingenprofiel tijdens het fase 3-hoofdonderzoek.

Indien OATP1B1- en OATP1B3-substraten (bv. statines, zoals rosuvastatine en pitavastatine), OAT3-substraten (bv. methotrexaat, ciprofloxacine), BCRP-substraten (bv. sulfasalazine) of OCT1-substraten (bv. metformine) tegelijkertijd met tolvaptan worden toegediend, moeten patiënten met de nodige voorzichtigheid worden behandeld en moeten bij hen overmatige effecten van deze geneesmiddelen worden geëvalueerd.

Diuretica of niet-diuretische antihypertensiva

In onderzoek naar ADPKD werd de bloeddruk in rechtopstaande positie niet routinematig gemeten. Daarom kan een risico van orthostatische/posturale hypotensie als gevolg van een farmacodynamische interactie met tolvaptan niet worden uitgesloten.

Gelijktijdige toediening met vasopressineanalogen

Naast het renale waterdiuretische effect dat tolvaptan heeft, kan tolvaptan de vasculaire vasopressine-V₂-receptoren blokkeren die een rol spelen bij de vrijgave van stollingsfactoren (bv. vonwillebrandfactor) van endotheelcellen. Daarom kan het effect van vasopressineanalogen, zoals desmopressine, verzwakt zijn bij patiënten die dergelijke analogen gebruiken om bloedingen te voorkomen of onder controle te brengen en die tegelijkertijd met tolvaptan worden behandeld. Het is niet aanbevolen om Jinarc in combinatie met vasopressineanalogen toe te dienen.