

**Besliskaart interactiebeoordeling (november 2010)**Kwaliteit van de onderbouwing.

- 4** Gecontroleerde, gepubliceerde interactiestudies bij patiënten/vrijwilligers met klinisch relevante eindpunten
- 3** Gecontroleerde, gepubliceerde interactiestudies bij patiënten/vrijwilligers met relevante surrogaateindpunten
- 2** Goed gedocumenteerde, gepubliceerde case-reports<sup>1</sup>  
retrospectieve analyse van case-series van interacties/bijwerkingen (bv. FDA-rapport)
- 1** Incomplete, gepubliceerde case reports
- 0** Farmacodynamische dierstudies en in vitro studies met beperkte voorspellende waarde voor de in vivo humane situatie. Data on file.
- Geen onderbouwing.

<sup>1</sup> Bij de casuïstische meldingen is het van belang bij de interpretatie van de gegevens de mate van causaliteit tussen interactie en beschreven gevolg vast te stellen (een 'rechallenge' is in dit kader van grote waarde).

Geen vaste indeling, per keer te beoordelen:

- 0-1** Poster of abstract van wetenschappelijke bijeenkomsten, indien geen publicatie na 3 jaar een waardering van 0.
- 0-2** SPC of Scientific Discussion.  
Epidemiologische studie.  
Expert opinion of consensusrapport. Dit hangt af of inzicht wordt gegeven in het weegproces van de onderliggende onderbouwing.  
Drug Interaction Probability Scale (DIPS)<sup>2</sup>.
- 2-3** Retrospectieve analyse. Dit hangt af van de studie: aantal patiënten, is er goede statistiek gedaan, zijn er goede controles (matchen)?

<sup>2</sup> DIPS is methode voor het beoordelen van interactie-case reports (Ann Pharmacother 2007;41:674-80). Er wordt uitsluitend gekeken naar de kwaliteit van onderbouwing van een interactie, niet naar de ernst van het klinisch effect. Hiertoe moeten 10 vragen worden beantwoord, die leiden tot een score:

> 8: interactie hoogst waarschijnlijk	→	WFG score 2
> 5: interactie waarschijnlijk	→	WFG score 2
2-4: interactie mogelijk	→	WFG score 1
< 2: interactie twijfelachtig	→	WFG score -

## Besliskaart interactiebeoordeling (november 2010)

### Potentiële ernst van het klinisch effect van een interactie

#### A:

Klinisch onbeduidend of klinisch geen effect; verlaagde oestrogeenspiegel zonder doorbraakbloeding; falen van digoxine, bisfosfonaten, raloxifeen; ventriculaire extrasystolen (ventricular premature beats); supra-ventriculaire extrasystoles (atrial ectopics); toename INR tot 4.5; toename spiegel zonder gevolgen; toename serumraat; afname fosfaatbinding; toename 'Tyramine sensitivity factor' (ratio van de hoeveelheid intraveneus tyramine die nodig is voor een toename van de systolische bloeddruk met 30 mmHg bij baseline en bij gebruik geneesmiddel).

#### B:

Kortdurend ongemak (<24-48 uur) zonder restverschijnselen; kleine daling bloeddruk; toename cholesterol; amnesie; fatigue; psychomotore verslechtering; duizeligheid; hoofdpijn; misselijk; sedatie; toename tensie tijdens hypoglykemie door betablokker; hypoglykemie die patiënt herkent en zelf oplost; falen van theofylline (toename COPD-klachten); metabole acidose; dosisaanpassing cumarine nodig; toename bijwerkingen calciumantagonist; verlengde respiratoire depressie.

#### C:

Langdurend ongemak (48-168 uur) zonder restverschijnselen; spotting en doorbraakbloedingen; pseudotumor cerebri; hypo/hyperthyreoidie; bijwerkingen door verhoogde biologische beschikbaarheid van: carbamazepine, clozapine, tacrolimus, everolimus, sirolimus, fenytoïne, fenobarbital, olanzapine; toename INR tot 4.5-6; blauwe plekken; hematurie; afname INR <2 en patiënt 'laag' ingesteld (1<sup>e</sup> intensiteitsgroep, therapeutische range 2.0-3.5 INR; streefgebied 2.5-3.5); falen therapie voor een niet-ernstige aandoening of te verwachten door verlaagde biologische beschikbaarheid: methadon (afkickverschijnselen), corticosteroïden (verergering van pijn bij reumatoïde artritis of oedeemvorming), benzodiazepinen, leflunomide, chinolonen, tetracyclines, cefalosporine, ijzer, levothyroxine, penicillamine, SSRI (toename angstgevoelens); myopathie; blokkering effect op FEV1; versterkt anticholinerg effect (urineretentie, wazig zien); Parkinsonisme (trillerig/beverig); verhoogd risico op bloedingen bovenste deel tractus digestivus; licht-matig serotoninesyndroom.

#### D:

Langdurige (>168 uur)/blijvende restverschijnselen of invaliditeit; bijwerkingen door verhoogde biologische beschikbaarheid van: aminoglycosiden (ototoxiciteit), ciclosporine, lithium, ergotamine, methotrexaat, digoxine, tricyclische antidepressiva (grand mal seizure, delirium), rifabutine (uveïtis), theofylline (insult); falen van therapie voor een ernstige, niet-letale aandoening of te verwachten falen door verlaagde biologische beschikbaarheid: (doxycycline bij) brucellose, levodopa, itraconazol, ketoconazol, methyldopa, mitotaan, lisdiuretica (verergering hartfalen leidend tot ziekenhuisopname), lamotrigine, fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur (toename convulsies), voriconazol; falen imatinib; toename INR >6; afname INR <2 en patiënt 'hoog' ingesteld (2<sup>e</sup> intensiteitsgroep, therapeutische range 2.5-4 INR; streefgebied 3.0-4.0) (oa hartklep); trombosebeen; hallucinaties; delirium; verergering psychose; verergering Parkinson; invaliderende tremor; ataxie; convulsie; remming herstel uit hypoglykemie door betablokker; hypoglykemie waarbij hulp van anderen nodig is (hypo 'unawareness').

#### E:

Falen van (op korte of lange termijn) levensreddende therapie, zoals antiretrovirale therapie, kinidine, bij transplantatie (ciclosporine, everolimus, sirolimus, tacrolimus, corticosteroïd, mycofenolzuur); verhoogde kans op zwangerschap zonder verdere risicofactoren voor moeder of kind; ritmestoornissen: QT-interval verlenging, brady-aritmieën; rhabdomyolyse; maligne hypertensie; Parkinsonisme (tardieve dyskinesie); pseudofeochromocytoom; verwachte beenmergdepressie; nierfalen; maagbloeding; longembolie; HVOE; vincristinetoxiciteit; longtoxiciteit (bleomycine).

#### F:

Overlijden; ritmestoornissen: torsade de pointes, ventriculaire tachycardie; myocardinfarct; onverwachte beenmergdepressie; ernstig insult met dodelijke afloop; hersenbloeding; herseninfarct (CVA); verhoogde kans op zwangerschap met risicofactoren voor moeder of kind: pilfalen door inductoren; ernstig serotoninesyndroom; hyperpyrexie (42°C); multi-organfalen.

#### Glijdende schaal:

Hierbij wordt de gradatie volgens de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) van het National Cancer Institute gevolgd; de CTCAE hanteert een schaal van 1-5 die te vertalen is naar B-F. Ook zo toegepast voor hypo/hypertensie: 5 mm Hg bij jonge patiënt (A-B) of 30 mm Hg bij geriatrische patiënt met decompensatie (E-F); toename serumcreatinine; verhoogd CPK (creatinefosfokinase); reversibele nefrotoxiciteit.

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	3x10 <sup>9</sup> /l	3-2x10 <sup>9</sup> /l	2-1x10 <sup>9</sup> /l	< 1x10 <sup>9</sup> /l	dood
neutrofielen/ granulocyten	> 1.5x10 <sup>9</sup> /l	1.5-1x10 <sup>9</sup> /l	1-0.5x10 <sup>9</sup> /l	< 0.5x10 <sup>9</sup> /l	dood
trombocyten	> 75x10 <sup>9</sup> /l	75-50x10 <sup>9</sup> /l	50-25x10 <sup>9</sup> /l	< 25x10 <sup>9</sup> /l	dood
hemoglobine	< LLN – 100 g/l < LLN - 6.2 mmol/l	100-80 g/l 6.2-4.9 mmol/l	80-65 g/l 4.9-4 mmol/l	< 65 g/l < 4.0 mmol/l	dood
lymfopenie	< LLN - 0.8x10 <sup>9</sup> /l	0.8-0.5x10 <sup>9</sup> /l	0.5-0.2x10 <sup>9</sup> /l	< 0.2x10 <sup>9</sup> /l	dood
hyponatriëmie	<LLN-130 mmol/l	-	130-120 mmol/l	< 120 mmol/l	dood
hyperkaliëmie	>ULN-5.5 mmol/l	5.5-6 mmol/l	6-7 mmol/l	> 7 mmol/l	dood

ULN = upper limit of normal. LLN = lower limit of normal.