

## **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 Deel Ib of EPAR

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

### **A:**

Klinisch onbeduidend of klinisch geen effect. Verlaagde oestrogenspiegel 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 serumuraat. 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. Amnesie, fatigue, psychomotore verslechtering, duizeligheid, hoofdpijn, misselijk, sedatie. Toename tensie tijdens hypoglykemie door betablokker. Falen van theofylline (toename COPD-klachten). Metabole acidose. Dosisaanpassing cumarine nodig.

### **C:**

Langdurend ongemak (48-168 uur) zonder restverschijnselen. Spotting en doorbraakbloedingen. Pseudotumor cerebri. Hypo/hyperthyreoidie. Bijwerkingen door verhoogde biologische beschikbaarheid van: carbamazepine, clozapine, tacrolimus, sirolimus, fenytoïne, olanzapine. Toename INR tot 4.5-6. Blauwe plekken. Hematurie. Afname INR <2 en patiënt 'laag' ingesteld (1e intensiteitsgroep,

therapeutische range 2.0-3.5 INR; streefgebied 2.5-3.5). Falen therapie voor een niet-ernstige aandoening: afkickverschijnselen, verergering van pijn bij reumatoïde artritis of oedeemvorming (tgv. inductie van methadon resp. corticosteroiden); falen van 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). Verhoogde kans op bloedingen bovenste deel tractus digestivus.

**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), theofylline (insult). Falen van therapie voor een ernstige, niet-letale aandoening door verlaagde biologische beschikbaarheid: (doxycycline bij brucellose, levodopa, itraconazol, ketoconazol, methyldopa, lisdiuretica (verergering hartfalen leidend tot ziekenhuisopname). Afname INR <2 en patiënt 'hoog' ingesteld (2e intensiteitsgroep, therapeutische range 2.5-4 INR; streefgebied 3.0-4.0) (oa hartklep). Toename INR >6. Trombosebeen. Hallucinaties, delirium, verergering psychose, invaliderende tremor, ataxie, convulsie. Remming herstel uit hypoglykemie door betablokker.

**E:**

Falen van (op korte of lange termijn) levensreddende therapie, zoals antiretrovirale therapie, kinidine. Verhoogde kans op zwangerschap zonder verdere risicofactoren voor moeder of kind. Ritmestoornissen: QT-interval verlenging, brady-aritmieën. Rhabdomyolyse. Maligne hypertensie. Parkinsonisme (tardieve dyskinesie). Pseudofeochromocytoom. Multi-orgaanfalen. Verwachte beenmergdepressie. Nierfalen. Maagbloeding. Longembolie. Mogelijk therapiefalen bij transplantatie: ciclosporine, sirolimus, tacrolimus, corticosteroid, mycofenolzuur.

**F:**

Overlijden. Ritmestoornissen: torsade de pointes, ventriculaire tachycardie. Onverwachte beenmergdepressie. Ernstig insult met dodelijke afloop. Hersenbloeding. Herseninfarct (CVA). Verhoogde kans op zwangerschap met risicofactoren voor moeder of kind: pilfalen door enzyminductoren. Serotoninesyndroom. Hyperpyrexie (42°C).

**Glijdende schaal:**

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. etc.