

Gliflozinen = SGLT2-inhibitoren

INTERACTIES

DIABETES IN HET ALGEMEEN:

- ✓ Bepaalde antidiabetica o.a. sulfamiden, insuline en gliniden kunnen op zich al een **hypo** geven maar dit risico zal nog vergroten in combinatie met een **β-blokker**, vooral met de niet-selectieve β-blokkers. Bovendien zal de hypo minder gemakkelijk herkend worden door de patiënt (behalve zweten, ev. zelfs meer uitgesproken). De β-blokker zal tachycardie en tremor onderdrukken. Bij personen die nog voldoende alert zijn en die de andere symptomen van een hypo nog kunnen gewaar worden, kan de combinatie overwogen worden. U kunt contact opnemen met de arts met de vraag of er een ander geneesmiddel uit een andere klasse of een cardioselectieve β-blokker moet worden meegegeven. Als de combinatie moet worden gehandhaafd, waarschuwt u de patiënt ervoor dat de tachycardie of de tremor minder aanwezig zullen zijn. Het zweten, hongergevoel, wazig zien, zal men wel nog ondervinden. Hoewel het risico veel kleiner is, moet men toch ook voorzichtig zijn met β-blokkers o.v.v. oogdruppels.
 - Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden. Voorkeur voor vasodilaterende (bv. carvedilol, celiprolol, nebivolol) of cardioselectieve (bv. atenolol, betaxolol, celiprolol, metoprolol, nebivolol).
 - Bij combinatie: opvolging van de glykemie (bij opstart en bij posologieaanpassingen) en informeer de patiënt van afwezigheid van alarmsymptomen van hypoglykemie (geen tachycardie, wel zweten).

- ✓ **Corticosteroïden** hebben een **glykemieverhogend** effect. Men ziet dit effect vooral bij orale en intra-articulaire corticoïden. Dit komt vooral voor bij prednison, prednisolon en methylprednisolon, vanaf een dosering van 7.5 mg prednison of equivalent/dag en/of voor een langdurige behandeling (> 10 dagen). In zo'n gevallen kan de dosis van het antidiabeticum verhoogd worden. Voor insuline is dit geen probleem maar in het geval van een orale vorm zal eerst bekeken worden hoelang de corticoïdenkuur zal duren. Bij een korte kuur wordt er geen posologieaanpassing gedaan. Gaat het om een lange kuur, dan moet de dosis traag verhoogd worden na glykemiecontrole. Er wordt ook geadviseerd om de dosis glucocorticoïd in 1 dagdosis toe te dienen. [Inhalatiecorticosteroïden \(ICS\)](#) zijn ook geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van diabetes en op een verslechtering van de glykemiecontrole bij DM2patiënten. De associatie tussen het gebruik van inhalatiecorticosteroïden met een verhoging van de glykemie is dosisafhankelijk. Een extra controle van de glykemie kan noodzakelijk zijn. Bij DM2 patiënten kan het dus nodig zijn om, bij opstart van ICS of bij een verhoging van de dosis van ICS, de posologie van de antidiabetica aan te passen.

- ✓ **Antidiabetica + ACE-inhibitoren, sartanen, renine-inhibitoren en fenelzine (Nardelzine®):** mogelijks verhoogd risico op hypoglykemie.

- ✓ **Antidiabetica + alcohol:** verhoogd risico van hypoglykemie en vermindering van de subjectieve symptomen ervan bij gelijktijdige inname van alcohol. Vooral in combinatie met metformine kan overmatig alcoholgebruik ook leiden tot een verhoogd risico op lactaacidose.
 - Occasioneel en matig alcoholgebruik (max. 1 à 2 standaardglazen/dag; met metformine max. 1 glas/dag) telkens in combinatie met een snack of maaltijd.

- ✓ **Antidiabetica + (fluoro)chinolonen:** toegenomen risico op hypo- of hyperglykemie, vooral de eerste 2 dagen van de gelijktijdige toediening (waarschijnlijk niet klinisch relevant). Risicofactoren zijn oudere leeftijd en verminderde nierfunctie.
 - Controle van de glykemie gedurende de eerste 3 dagen van de gelijktijdige behandeling en bij het stopzetten van de chinolone. Informeer de patiënt over het risico op hypo- of hyperglykemie en de symptomen.
- ✓ Antidiabetica + **suikerbevattende geneesmiddelen:** significant effect vanaf 5g saccharose/inname of vanaf 15 g saccharose/dag.
 - Overweeg een alternatief zonder saccharose. Indien een alternatief niet mogelijk is, adviseer de patiënt rekening te houden met de extra suikerinname, door aanpassing in dieet en/of insulinetoediening.

SPECIFIEK VOOR DE GLIFLOZINEN (die klinisch relevant zijn):

- ✓ Verhoogd effect van **thiaziden en lisdiuretica** → verhoogd risico op uitdroging en een te lage bloeddruk.
- ✓ **+ Insuline en insulinesecretagogen (bv. sulfonylureumderivaten)** → hypoglykemie. Een lagere dosis insuline of insulinesecretagoog kan nodig zijn.

Canagliflozine (Invokana®):

Canagliflozine wordt voornamelijk gemetaboliseerd via glucuronideconjugatie tot inactieve metabolieten. Canagliflozine wordt getransporteerd door P-glycoproteïne (P-gp) en het borstkankerresistentie-eiwit (BCRP).

- ✓ + Middelen die **enzymen induceren, verantwoordelijk voor de glucuronidering van canagliflozine** (bv. sint-janskruid, rifampicine, barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, ritonavir, efavirenz) → blootstelling canagliflozine ↓
 - bloedglucoseregulatie monitoren
 - indien nodig de dosis verhogen tot 300 mg 1 x /dag (als 100 mg verdragen wordt en indien eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²)
 - ! Bij eGFR van 45 -60 ml/min/1,73 m² → andere bloedglucoseverlagende behandelingen
- ✓ + **Colestyramine** → blootstelling canagliflozine ↓
 - Canagliflozine moet minstens 1 uur voor of 4-6 uur na toediening van colestyramine ingenomen worden.
- ✓ Canagliflozine is ook een inhibitor van P-gp:
 - + **Digoxine:** toename van de AUC van digoxine en een toename van de C_{max} van digoxine.
 - monitoring is nodig en licht de patiënt in over de symptomen van digoxinetoxiciteit!
 - + **Dabigatran:** Het effect van gelijktijdige toediening van canagliflozine op dabigatranetexilaat (een P-gp-substraat) is niet onderzocht maar kan leiden tot een verhoogde concentratie van dabigatran.
 - monitoring (controleren op symptomen van bloeding of anemie).

- ✓ Remming van BCRP door canagliflozine in de darm kan niet worden uitgesloten en er kan een verhoogde blootstelling zijn aan geneesmiddelen die worden getransporteerd door BCRP, bijvoorbeeld **bepaalde statines (bv. rosuvastatine)**, bepaalde geneesmiddelen tegen kanker o.a. mitoxantrone (H.G.), **methotrexaat** (Emthexate[®], Ledertrexate[®], Metoject[®]), topotecan (H.G.), **sulfasalazine** (Salazopyrine[®]), **apixaban** (Eliquis[®]), **rivaroxaban** (Xarelto[®]), ..

Empagliflozine (Jardiance[®]):

In-vitro-gegevens suggereren dat de primaire route van metabolisme van empagliflozine glucuronidering is. Empagliflozine is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

- ✓ Het effect van UGT-inductie op empagliflozine is niet onderzocht. Gecombineerde medicatie met bekende induceerders van UGT-enzymen dient te worden vermeden vanwege een potentieel risico op verminderde werkzaamheid. (zie canagliflozine).

Dapagliflozine (Forxiga[®]):

Het metabolisme van dapagliflozine verloopt voornamelijk via glucuronideconjugatie gemedieerd door UDP glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9).

- ✓ Geen klinisch relevante interacties.

Ertugliflozine (Steglatro[®])

Het metabolisme van ertugliflozine gebeurt voornamelijk via UGT1A9 en UGT2B7.

- ✓ Geen klinisch relevante interacties.