

Fluticason + overige CYP3A4-remmers ketoconazol

M768A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kempsford R. Br J ClinPharmacol 2013;75:1478-87. doi: 10.1111/bcp.12019. Voor effect op vilanterol zie M1242	fluticason/ vilanterol + ketoconazol	Studies in vrijwilligers. - fluticason: ratio ketoconazol:placebo voor AUC 1.36 (↑36%) en ratio Cmax 1.33 (↑33%) - serum cortisol: ratio ketoconazol:placebo voor '24 h weighted mean serum cortisol' 0.73 (↓27%), maar niet significant, bij de meesten was het verschil minimaal → GIC: geen score B Regime: ketoconazol 400 mg 1dd of placebo 11 dagen; fluticason/vilanterol 200/25 µg 1dd gedurende de laatste 7 dagen; data verkregen tot 48 h na dosis op dag 11. Auteurs: ↑ blootstelling is <2x. ↓serum cortisol 27%.	3A
SPC Relvar Ellipta + EPAR voorverdeelde dosis 100/25 (FF/VI), correspondeert met dosis die mondstuk verlaat 92/22 ug (FF/VI) Voor effect op vilanterol zie M1242	fluticason/ vilanterol + ketoconazol	toename AUC fluticason met 36% en Cmax met 33%; afname gewogen gemiddelde serumcortisolwaarden (0-24 uur) met 27%. Regime: herhaalde doses vilanterol/fluticason 22/184 ug, gelijktijdig met ketoconazol 400 mg; gezonde proefpersonen. → GIC: getallen komen waarschijnlijk uit Kempsford 2013.	2A
SPC Flixotide	fluticason + ketoconazol	toename blootstelling fluticasonpropionaat met 150% door ketoconazol na een enkelvoudige inhalatie in een kleine studie met gezonde vrijwilligers. Dit resulteerde in een grotere reductie van plasma cortisol in vergelijking met fluticason alleen.	2A
SPC Flixonase neusspray	fluticason nasaal + ketoconazol	toename Cmax fluticason van 12 naar 44 pg/ml, AUC van 8 naar 162 pg*u/ml → GIC: factor 20.... AUC cortisol ratio behandeling/placebo 0.93 Regime: fluticason 200 ug, ketoconazol 200 mg/dag	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Flixotide	fluticason inhal + ketoconazol	Voorzichtigheid is geboden: langdurig gebruik met zulke middelen moeten indien mogelijk worden vermeden.
SPC Flixonase	fluticason nasaal + ketoconazol	marginale toename in systemische belasting met fluticason zonder merkbare afname van serum cortisol concentraties door ketoconazol. Voorzichtigheid is geboden. → GIC: vreemd om te spreken van 'marginale toename' als de AUC toeneemt met een factor 20.
SPC Nizoral/ketoconazol	ketoconazol	fluticason niet genoemd, methylprednisolon wel.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 11-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

WFG 2014: met ketoconazol blijft actie Nee. Voor de interactie met itraconazol zie M764 (actie Ja). Naast ketoconazol ook de overige middelen van de standaardlijst CYP3A4-remmers koppelen conform afspraak. Fluticason is substraat voor CYP3A4.

Alle preparaten koppelen, ongeacht de sterkte. Is ook bij nasaal gebruik gezien.

Stockley: the study indicates that no clinically important interaction occurs with fluticasone.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	Ja	Nee	11 april 2019

Fluticason + overige CYP3A4-remmers

erytromycine/claritromycine/voriconazol

B

CF = cystic fibrosis

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Flixonase neusspray	fluticason nasaal + erytromycine	toename C _{max} van 12 naar 15 pg/ml, AUC van 8 naar 55 pg*u/ml AUC cortisol ratio behandeling/placebo 0.98 Regime: fluticason 200 ug, erytromycine 500 mg 2dd	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Flixonase neusspray	fluticason + erytromycine	verwaarloosbare toename in systemische blootstelling aan fluticason zonder merkbare vermindering in serum-cortisolconcentraties door erytromycine. Niettemin is voorzichtigheid geboden bij combinatie met potentiële CYP3A4-remmers.

Opmerkingen

WFG 2014: met ketoconazol blijft actie Nee. Voor de interactie met itraconazol zie M764 (actie Ja), en met ritonavir zie M1215 (actie Ja). Naast ketoconazol ook de overige middelen van de standaardlijst CYP3A4-remmers koppelen conform afspraak. Fluticason is substraat voor CYP3A4.

PubMed aug 2014: niets op claritromycine, erytromycine, voriconazol.

Stockley - prod info Flovent: multiple dose study, geen effect erytromycine 333 mg 3dd op geïnhaleerd FF 500 ug 2dd.

Fabrikant Flixotide 2005: geeft aan dat er geen literatuur beschikbaar is over claritromycine en erytromycine.

SPC Klacid/claritromycine 2014: glucocorticosteroiden niet genoemd.

SPC Erythrocin/erytromycine 2014: fluticason niet genoemd, wel methylprednisolon (verhoogde bloedspiegels).

SPC Vfend: fluticason niet genoemd, wel prednisolon (toename C_{max} 11% en AUC 34% prednisolon).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	als A		

Tabel uit SPC Flixonase neusspray:

Behandeling	Fluticason		Cortisol
	C _{max} (pg/ml)	AUC _{0-t} (pg.u/ml)	ratio AUC24 (behandeling/placebo)
Fluticason (200 µg intranasaal)	12	8	1,03 (90% BI 0,82-1,29)
+ erytromycine (500 mg bd)	15	55	0,98 (90% BI 0,80-1,20)
+ ketoconazole (200 mg qd)	44	162	0,93 (90% BI 0,75-1,14)
+ ritonavir (100 mg bid)	318	3103	0,14 (90% BI 0,11-0,18)

Fluticason + Posaconazol

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Flixotide	fluticason	noemt CYP3A4-remmers, geen posaconazol
Pilmis B. Antimicrob Agents Chemother 2013;57:5727-8.	fluticason + posaconazol	Cushing syndroom (oa volle maansgezicht, gewichtstoename 6kg, fragiele huid, venous stasis dermatitis), lage cortisol spiegel (35.6 ng/ml om 08.00 uur, normale range >210 ng/ml), 12 maanden na switch van itraconazol (200 mg/dag gedurende 7 jaar) naar posaconazol profylaxe 200 mg 3dd bij vrouw (51) op fluticason-inhalatie. Fluticason-inhalatie gestaakt, hydrocortisonsuppletie gestart. Vrouw had 'common-variable immunodeficiency', geassocieerd met autoimmuniteit, bronchiectasis, astma en lymfoid folliculaire hyperplasie. Comedicatie: montelukast, triamcinolonacetonide 55 ug 1dd, salmeterol, risedronaat, levothyroxine, desloratadine, sertraline, iv immunoglobuline. Auteurs: mogelijk heeft gebruik van itraconazol ged. 7 jaar bijgedragen aan deze symptomen. GIC: vreemd dat interactie niet optrad gedurende 7 jaar itraconazolgebruik, en pas een jaar na switch naar posaconazol. DIPS-score +1 = interactie twijfelachtig → WFG score --. Niet koppelen.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 11-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

Niet in Stockley.

SPC Noxafil: --

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	Ja	Nee	11 april 2019