

# Roflumilast + Rifampicine

# MFB 1130

roflumilast N-oxide = actieve metaboliet

tPDE4i = totale PDE4-remmende activiteit van roflumilast+roflumilast-N-oxide

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Nassr N. Br J Clin Pharmacol 2009;68:580-7.	roflumilast + rifampicine	afname tPDE4i met 58% (van 0.79 naar 0.34); roflumilast: ↓ AUC met 80% (van 38.5 naar 7.8 μg*h/l), ↓ Cmax met 68% (van 6.9 naar 2.2 μg/l); ↑ schijnbare klaring 4.8x (van 13 naar 64 l/h); roflumilast N-oxide: ↓ AUC met 56% (van 414 naar 180 μg*h/l), ↑ Cmax 1.3x (van 9.5 naar 12.2 μg/l) Regime: roflumilast 500 μg 1x op dag 1 en 12; rifampicine 600 mg 1dd op dag 5-15; studie met 15 gezonde vrijwilligers. Auteurs: In vivo, roflumilast N-oxide contributes >90% to the total PDE4 inhibitory activity.	3B
SPC Daxas	roflumilast + rifampicine	afname tPDE4i van 60% door rifampicine → GIC: getallen uit Nassr 2009. Daarom kan het gebruik van sterke cytochroom-P450 induceerders (bv. fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne) de therapeutische werkzaamheid van roflumilast verminderen. Behandeling met roflumilast is daarom niet aanbevolen bij combinatie met sterke CYP- inductoren.	1B

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR assessment report extension Daxas	roflumilast	in humans, roflumilast is rapidly metabolised to its N-oxide metabolite. The latter exerts PDE4 inhibitory activity (approximately 3-fold lower potency compared with the parent compound) with 10-fold higher area under the plasma concentration-time curve (AUC), and a 3-fold higher free fraction in plasma. The N-oxide metabolite contributes about 90% of the overall PDE4 inhibitory activity and is assumed to contribute largely to the pharmacodynamics (PD) activity of roflumilast. Thus, during development, pharmacokinetic (PK) data were evaluated for both the parent compound and its N- oxide metabolite. Roflumilast is converted to roflumilast N-oxide by cytochrome P450 (CYP) 3A4 and 1A2 isoenzymes. CYP3A4 is primarily responsible for clearance of roflumilast N-oxide, with some contribution from CYP2C19 and extrahepatic CYP1A1.

## Opmerkingen

WG IA & MFB's 26-11-2020: actie Nee wijzigen in actie Ja..

Overige inductoren standaardlijst CYP3A4-inductoren niet koppelen, metabolisme loopt niet alleen via CYP3A4; CYP1A2 lijkt ook een grote rol te spelen. En er is geen bewijs voor andere inductoren.

Lexicomp Drug Interactions (via UptoDate); avoid combination. The decrease in tPDE4i and roflumilast/roflumilast N-oxide exposure is likely related to rifampin-mediated induction of the CYP3A4 and CYP1A2 enzymes responsible for roflumilast metabolism. U.S. prescribing information states that concomitant use of roflumilast with rifampin is not recommended.

Search Pubmed juni 2020: geen nieuwe onderbouwing.

WFG 26-6-12: actie Nee na discussie. Argumenten voor actie Nee: geen bewijs voor verminderde werking; COPD is zeer fluctuerend; bij COPD-schommelingen kunnen er zoveel andere oorzaken zijn; van rifampicine is toch algemeen bekend dat het sterk induceert, je hoeft niet zo diep te denken om er achter te komen. Argumenten voor actie Ja zouden kunnen zijn dat je bij gebleken verslechtering van COPD kunt nagaan wat er aan de hand is (comedicatie rifampicine), maar dan heb je het over informatie 'achteraf'.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG IA	Ja	Ja	26 november 2020