Roflumilast + fluvoxamine/cimetidine 10529a

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

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
von Richter O. Clin Pharmacokinet 2007;46:613-22.	roflumilast + fluvoxamine	met fluvoxamine: *toename tPDE4i* van 1.47 naar 2.33 (1. 59x); *toename AUC* roflumilast van 55 naar 141 µg*h/l (2.6x) en roflumilast N-oxide van 780 naar 1190 µg*h/l (1.5x); *afname klaring* roflumilast van 9.06 naar 3.53 l/h (2.6x). Regime: roflumilast 500 µg 1x op dag 1; fluvoxamine 50 mg 1dd op dag 8-21; op dag 15 roflumilast 500 µg en fluvoxamine 50 mg 1x; studie met 14 gezonde vrijwilligers. Auteurs: effect komt mogelijk via potente duale remming van CYP1A2 en CYP2C19 door fluvoxamine. Mogelijk loopt het vooral via CYP2C19, en wordt het niet verwacht door meer selectieve CYP1A2-remmers.	3B
Böhmer GM. J Clin Pharmacol 2011;51:594-602.	roflumilast + cimetidine	met cimetidine: *toename tPDE4i* van 0.98 naar 1.44 (47%); *toename AUC* roflumilast van 43.4 naar 80.1 ng*h/ml (85%) en roflumilast N-oxide van 509 naar 735 ng*h/ml (27%); *toename Cmax* roflumilast van 6.84 naar 9.99 ng/ml (46%) en Cmax roflumilast N-oxide ongewijzigd; *toename t1/2* roflumilast van 22 naar 29 h (32%) en roflumilast N-oxide van 26.6 naar 37.8 h (42%). Regime: roflumilast, 500 µg 1dd op dag 1 en 13; cimetidine 400 mg 2dd op dag 6-16; studie met 16 gezonde vrijwilligers. Auteurs: geen dosiswijziging nodig bij combinatie met een zwakke remmer.	3B
SPC Daxas	roflumilast + fluvoxamine, cimetidine	- *toename tPDE4i* met 59% door fluvoxamine (CYP1A2) → GIC: getallen uit von Richter 2007. - *toename tPDE4i* met 47% door cimetidine (CYP3A4/1A2-remmer) → GIC: getallen uit Böhmer. Combinatie met fluvoxamine of cimetidine kan leiden tot een verhoging van de blootstelling en aanhoudende intolerantie. In dit geval dient de behandeling met Daxas opnieuw te worden geëvalueerd.	1B

Overig	Stof	Effect
SPC Daxas	roflumilast	een belangrijke stap in het metabolisme van roflumilast is de N-oxidatie naar roflumilast-N-oxide door CYP3A4 en CYP1A2. Zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide hebben een intrinsiek fosfodiësterase 4 (PDE4) remmend effect. Volgend op de toediening van roflumilast wordt daarom de totale PDE4-remming beschouwd als het gecombineerd effect van zowel roflumilast als roflumilast-N-oxide. Overdosering: symptomen met een verhoogde frequentie na een enkele orale dosis van 2500 of 5000 µg (10 maal de aanbevolen dosis van 500 µg 1x per dag): hoofdpijn, gastro-intestinale stoornissen, duizeligheid, hartkloppingen, licht gevoel in het hoofd, klamheid en arteriële hypotensie.
	roflumilast + fluvoxamine, cimetidine	Terwijl bijwerkingen als diarree, misselijkheid, abdominale pijn en hoofdpijn voornamelijk voorkomen tijdens de eerste weken van de behandeling en meestal verdwijnen bij het voortzetten van de behandeling, dient de behandeling met Daxas opnieuw te worden geëvalueerd in het geval van aanhoudende intolerantie. Dit kan het geval zijn bij gebruik van de CYP1A2-remmer fluvoxamine of de tweevoudige CYP3A4/1A2-remmer cimetidine.
EPAR Daxas		p.20: CYP3A4 is the main isoenzyme involved in roflumilast metabolism. p21: An increase of the tPDE4i of roflumilast by 47% was observed after co-administration of cimetidine, this increase is not assumed to result in clinically relevant interactions; however, these data are included in the SPC.

Opmerkingen

Alfanum. code	fluvoxamine: 3B	cimetidine: 3B		

Risicogroep	

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	3B	Ja	Nee	26 juni 2012

Roflumilast + ketoconazol, erytromycine 10529b

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

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Lahu G. Int J Clin Pharmacol Ther 2009;47:236-45.	roflumilast + erytromycine	met erytromycine: *toename tPDE4i* van 1.24 naar 1.35 (9%, 'niet veranderd'); *toename AUC* roflumilast van 61 naar 104 µg*h/l (70%) en roflumilast N-oxide van 646 naar 669 µg*h/l (n.s.); *toename Cmax* roflumilast van 6.9 naar 9.7 µg/l (40%) en *afname Cmax* roflumilast N-oxide van 10.4 naar 6.9 µg/l (-34%); *toename t1/2* roflumilast van 28 naar 38 h en roflumilast N-oxide van 32.4 naar 48 h; *afname schijnbare klaring* roflumilast van 8.2 naar to 4.8 l/h. Regime: roflumilast 500 µg 1dd op dag 1 en 15; erytromycine 500 mg 3dd op dag 9-21; studie met 15 gezonde vrijwilligers. Auteurs: bij combinatie is geen dosisaanpassing nodig.	3A
Lahu G. J Clin Pharmacol 2008;48:1339-49.	roflumilast + ketoconazol	- 1-malig ketoconazol: afname *tPDE4i* van 1.2 naar 1.1 (-9%, 'onveranderd'); *toename AUC* roflumilast van 50 naar 70 µg*h/l (34%) en *afname AUC roflumilast N-oxide* van 641 naar 576 µg*h/l (-12%); *Cmax* roflumilast van 8.5 naar 9.2 µg/l ('onveranderd') en *afname Cmax roflumilast N-oxide* van 38 naar 31 µg/l (-20%); Regime: 1 roflumilast, 500 µg 1dd op dag 1-11 en ketoconazol 200 mg 1x op dag 11; 24 vrijwilligers. - steady state ketoconazol: *toename tPDE4i* van 1.1 naar 1.2 (9%, 'onveranderd'); *toename AUC* roflumilast van 44 naar 88 µg*h/l (99%) en AUC roflumilast N-oxide van 595 naar 611 µg*h/l ('onveranderd'); *toename Cmax* roflumilast van 5.6 naar 6.9 µg/l (23%) en *afname Cmax* roflumilast N-oxide van 10.7 naar 6.7 µg/l (-38%); *toename t1/2* roflumilast van 24 naar 40 h en roflumilast N-oxide van 31.5 naar 43.5 h; afname schijnbare klaring roflumilast van 11.3 naar 5.7 l/h. Regime: roflumilast, 500 µg 1dd op dag 1 en 11 en ketoconazol 200 mg 2dd op dag 8-20; 16 gezonde vrijwilligers. Auteurs: bij combinatie is geen dosisaanpassing nodig.	3A
SPC Daxas	roflumilast + erytromycine, ketoconazol	*toename tPDE4i* met 9% door erytromycine en ketoconazol → GIC: getallen uit Lahu 2009 resp. Lahu 2008. Combinatie met deze stoffen kan leiden tot een verhoging van de blootstelling en aanhoudende intolerantie. In dit geval dient de behandeling met Daxas opnieuw te worden geëvalueerd.	1A

Opmerkingen

Alfanum. code	erytromycine: 3A	ketoconazol: 3A		

Risicogroep	

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als 10529a			

Roflumilast + theofylline/pil met gestodeen 10529c

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

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Böhmer G. Int J Clin Pharmacol Ther 2011;49:451-60.	roflumilast + theofylline	met theofylline: *toename tPDE4i* 8% ('niet veranderd'); *toename AUC* roflumilast van 33.7 naar 44.3 µg*h/l (28%); andere parameters van roflumilast en roflumilast N-oxide niet veranderd. Regime: roflumilast 500 µg 1dd op dag 6-10; theofylline 375 mg 2dd op dag 1-10; studie met 24 gezonde vrijwilligers. Auteurs: roflumilast had geen invloed op theofylline, ook een CYP1A2-substraat. Andersom is effect van theofylline op roflumilast niet klinisch relevant.	3A
SPC Daxas	roflumilast + theofylline, pil met gestodeen	*toename tPDE4i* met 8% door theofylline *toename tPDE4i* met 17% door een pil met EE en gestodeen.	1A 1A

Overig	Stof	Effect
SPC Daxas	roflumilast + theofylline	Er zijn geen klinische data beschikbaar die een gelijktijdige behandeling met theofylline als onderhoudsbehandeling ondersteunen. Om die reden wordt de combinatie met theofylline niet aangeraden.

Opmerkingen

Alfanum. code	theofylline: 3A	pil met gestodeen: 1A		

Risicogroep	

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als 10529a			