

VI = vilanterol trinenataat

FF = fluticasonfuroaat

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Kempsford R. Br J ClinPharmacol 2013;75:1478-87. doi: 10.1111/bcp.12019.</p> <p>GIC: voor effect op fluticason zie IA 6092 en 6130</p>	vilanterol + ketoconazol	<p>Twee studies in vrijwilligers.</p> <p>Studie 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vilanterol: ratio ketoconazol:placebo voor AUC 1.90 (↑1.9x) en ratio Cmax 0.89 (iets afname)</li> <li>- geen effect op farmacodynamische parameters;</li> <li>- hoofdpijn bij 7 van 19 op combinatie vs 2 van 18 op vilanterol + placebo (37 vs 11%)</li> </ul> <p>Regime: ketoconazol 400 mg 1x of placebo op dag 1-6; geïnhaleerd vilanterol 25 µg 1x op dag 5; data verkregen tot 48 h na vilanterol dosis.</p>	3A
	vilanterol + ketoconazol	<p>Studie 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vilanterol: ratio ketoconazol:placebo voor AUC 1.65 (↑65%) en ratio Cmax 1.22 (↑22%)</li> <li>- geen effect op maximale hartslag (↓-0.6 bpm) of dalspiegel K in bloed (0.04 mmol/l) tussen 0-4 h;</li> <li>- hoofdpijn bij 7 van 18 op combinatie vs 3 van 18 op vilanterol +placebo (39 vs 17%)</li> </ul> <p>Regime: ketoconazol 400 mg 1dd of placebo 11 dagen; FF/VI 200/25 µg 1dd gedurende de laatste 7 dagen; data verkregen tot 48 h na dosis op dag 11. Auteurs: ↑blootstelling is &lt;2x. Geen toename in β-agonist systemische farmacodynamische effecten.</p>	3A
<p>SPC Relvar Ellipta + EPAR</p> <p>voorverdeelde dosis 100/25 (FF/VI), correspondeert met dosis die mondstuk verlaat 92/22 µg (FF/VI)</p> <p>GIC: voor effect op fluticason zie IA 6092 en 6130</p>	vilanterol + ketoconazol	<p>toename AUC vilanterol met 65% en Cmax met 22%; de toegenomen blootstelling ging niet gepaard met een toename van bèta2-agonist gerelateerde systemische effecten op de hartslag, bloedkalium of het QTcF-interval.</p> <p>Regime: herhaalde doses vilanterol/FF 22/184 µg, gelijktijdig met ketoconazol 400 mg; gezonde proefpersonen. → GIC: getallen komen waarschijnlijk uit Kempsford 2013.</p>	1A
<p>SPC Anoro 55/22</p> <p>dosis die het mondstuk verlaat correspondeert met 55 µg umeclidinium en 22 µg VI</p>	vilanterol + ketoconazol	<p>zelfde info als SPC Relvar Ellipta</p>	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Relvar Ellipta + EPAR	vilanterol/ fluticason + ketoconazol	<p>Voorzichtigheid bij combinatie met krachtige CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, ritonavir), omdat de mogelijkheid van toegenomen systemische blootstelling aan zowel FF als vilanterol bestaat, en combinatie moet worden vermeden. FF en vilanterol worden beide snel geklaard door uitgebreid 'first-passmetabolisme' gemedieerd door CYP3A4.</p> <p>Study HZA105548 (GIC: waarschijnlijk bron Kempford):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maximum QTcF (0–4 h) with FF/VI and ketoconazole was on average 7.55 msec greater compared with FF/VI and placebo. However, ketoconazole alone 200 mg twice daily has been reported to be associated with QTc increases of approximately 5 to 6 msec and up to approximately 6 to 12 msec which is not considered to be clinically relevant.</li> <li>- no effect on heart rate or blood potassium compared with FF/VI and placebo.</li> <li>- no effect on either minimum diastolic or maximum systolic blood pressure.</li> </ul> <p>The Applicant states that study HZA105548 did not indicate significant liability for FF/VI when co-administered with ketoconazole, a strong CYP3A4 and potent P-gp inhibitor and therefore no specific study with a P-gp inhibitor was conducted with FF/VI.</p> <p>p85 The absolute bioavailability for VI when administered by inhalation as FF/VI via the novel dry powder was 27.3%.</p>

#### Opmerkingen

EPAR p.97-8: in vivo: fluticasone furoate/vilanterol are both substrates of CYP3A4 and P-gp. Echter een studie met verapamil (P-gp-remmer) liet geen effect zien van verapamil op vilanterol.

SPC: vilanterol wordt primair gemetaboliseerd door O-dealkylatie tot een reeks metabolieten met een aanzienlijk verminderde agonistactiviteit.

Effect op fluticason: zie

M 764 Fluticason + itraconazol = Ja/Ja

M 768 Fluticason + overige CYP3A4-remmers = Ja/Nee.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	25 november 2014