

Fentanyl + CYP3A4-inductoren

M 1338A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Morii H. J Pain Symptom Manage 2007;33:5-6	fentanyl + rifampicine	onvoldoende effect fentanylpleister 0,6 mg/dag bij man (64) met darmkanker en TB op rifampicine 450 mg/dag, isoniazide, ethambutol en loxoprofen. Fentanylpleister verhoogd naar 2,5 mg/dag + rescue maar onvoldoende werkzaamheid. Omzetting naar equipotente dosering oraal morfine waarna pijn verdween, maar verstoring bewustzijn (bijwerking morfine). Switch naar flurbiprofen IV en later naar naproxen oraal waarna pijn onder controle zonder bijwerkingen. Auteurs: slechte respons mogelijk vanwege inductie fentanylmetabolisme door rifampicine via CYP3A4. Dosisaanpassing fentanyl nodig bij combinatie met rifampicine. GIC: volgens berekening met opioïdrotatietabel Oncoline, kreeg patiënt slechts 75% van equipotente dosering aan morfine. Echter toch voldoende pijnstilling + bijwerkingen.	1C
Takane H. Ann Pharmacother. 2005;39:2139-40.	fentanyl + rifampicine	onvoldoende effect fentanylpleister na start rifampicine bij man (61) met longmetastasen en TB. Start fentanylpleister (1.67 mg/3 dagen), fentanylspiegel na 48u: 0.9 ng/ml (C/D ratio: 0.52), na 72u: 0.77 ng/ml (0.46). Fentanyl onvoldoende werkzaam, dosering op dag 5 verhoogd met 2.5 mg/3 dagen. Op dag 7 toevoeging rifampicine 300 mg/dag, isoniazide en thambutol. Volgende dag ernstige pijn, fentanylspiegel na 48u 0.53 ng/ml (0.21) en na 72u: 0.21 ng/ml (0.08) ondanks verhoogde fentanyl-dosering. Verdere verhoging naar 7.5 mg/3 dagen en toevoeging loxoprofen tevens onvoldoende pijnstillend. Fentanyspiegel na 72u 0.69 ng/ml. Auteurs: volgens Naranjo score interactie rifampicine + fentanyl "probable". C/D ratio daalde 20-50% na toevoeging van rifampicine wat duidt op toegenomen klaring van fentanyl. Pijnstillend effect kan afnemen, dosisverhoging van fentanyl overwegen bij combinatie met rifampicine. GIC: onduidelijke beschrijving ophogen fentanyl. Naar of met 2,5 mg? In casus staat: "increased by 2,5 mg/3 days", maar waarschijnlijk wordt bedoeld "naar" en Stockley zegt ook "naar".	1C
Kharasch ED. Anesthesiology 2004;101:729-37. OTF = oraal transmucosaal fentanyl citraat vlg IM 'oromucosaal'	fentanyl + rifampicine	afname AUC fentanyl met 63% (5.87 → 2.2 h.ng/ml), toename Cl/F met 124% (153 → 343 l/h) en eliminatiesnelheid met 86% (0.236 → 0.127 l/h), geen verschil in Cmax of Tmax. Daarnaast toename AUC norfentanyl (inactieve metaboliet) met 73% (4.7 → 8.15 h.ng/ml) en Cmax met 84% (0.49 → 0.9 ng/ml). Geen verschil in maximale pupilmiose (effectmaat fentanyl), wel afname AUC pupilmiose met 59% (22.6 → 9.2 mm/h) door rifampicine. Geen verschil in zelfbeoordeling door rifampicine. Regime: rifampicine 600 mg 1dd gedurende 5 dagen of geen medicatie, dag 6: ondansetron 4 mg IV, na 30 minuten OTF 600 of 800 µg (ca. 10µg/kg); 12 vrijwilligers, four session crossover.	3A

Benoist GE. Eur Urol 2019;75:351-2. https://doi.org/10.1016/j.euro.2018.09.011	fentanyl + enzalutamide	dose-normalized fentanylspiegel: 0.07 µg/l bij combinatie met enzalutamide (n=6) 1.33 µg/ bij combinatie met abirateron (n=2, controle) 1.60 µg/l gemiddeld (uit de literatuur) 8 patiënten met castratie-resistente prostaatkanker op fentanyl.	2A
Westdorp H. J Pain and Sym Man 2018;55:e6-e8. https://doi.org/10.1016/j.jpain.symmman.2017.11.016 Letter to editor	fentanyl + enzalutamide	casus: geen effect fentanyl (pleister + oromucosaal) bij patiënt (62) met castratie-resistente prostaatkanker en botmetastasen op enzalutamide, ook niet na ophogen transdermaal fentanyl tot 75 µg/uur; 8 weken na staken enzalutamide was de neuropathisch cervicale pijn onder controle.	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Durogesic SPC Breakyl	fentanyl + CYP3A4- inductoren	mogelijk daling fentanylspiegel en verminderd therapeutisch effect bij combinatie met CYP3A4 inductoren. Aanpassing van de fentanyl dosering kan nodig zijn.
SPC Xtandi	enzalutamide	in-vivo is enzalutamide sterke CYP3A4-inductor. Groepen geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden zijn onder meer: analgetica (bijv. fentanyl, tramadol).
SPC rifampicine	rifampicine	geen informatie over interactie.
Tempelhoff R. Can J Anaesth 1990;37:327-32. CBZ = carbamazepine VPA = valproïnezuur PR = primidon FE = fenytoïne	fentanyl + inductoren 1. geen anti- epileptica (n=20) 2. CBZ (n=16) 3. CBZ + FE of VPA (n=12) 4. CBZ + VPA + FE of PR (n=13)	toename in onderhoudsdosis fentanyl 1.5-3x tijdens craniotomie bij patiënten langdurig op anti-epileptica vergeleken met controlegroep, geen verschil in fentanyl oplaaddosis. -CBZ vs controle: niet significant (2.6→4.3 µg/kg/h) -CBZ + FE of VPA vs controle: ↑onderhoudsdosis 2.1x -CBZ + VPA + FE of PR vs controle: ↑onderhoudsdosis 2.9x -CBZ + VPA + FE of PR vs CBZ: ↑onderhoudsdosis 1.8x Regime: doses fentanyl 50 µg IV tot sedatie, baseline hartfrequentie (HR) en gem. arteriële bloeddruk (MAP) bepaald, anesthesie met thiopental + atracurium, anesthesie adequaat indien HR en MAP binnen 15% van baseline, zo niet: 50 µg fentanyl tot anesthesie weer adequaat (totale fentanyl dosis tot dat moment = oplaaddosis). Fentanyl infuus gestart na inductie anesthesie, dosering zo nodig aangepast op geleide HR en MAP (totaal fentanyl tijdens onderhoud anesthesie = onderhoudsdosis). Ochtend van chirurgie anti-epileptica veelal gehalveerd; 41 epilepsiepatiënten die craniotomie ondergingen ivm epilepsie, 20 controlepatiënten die om andere reden craniotomie ondergingen. Auteurs: toename fentanylbehoefte waarschijnlijk door inductie fentanylmetabolisme. GIC: patiënten werden na de datacollectie pas in de groepen verdeeld. Geen gegevens van de groepen 2-4 samen in tabel. Doseringen en gebruiksduur anti-epileptica niet gegeven. → WFG 5-4-16: niet onderbouwend, is wel een 'heel speciaal' testmodel. En hoe is fentanyleffect gemeten als de patiënt onder narcose is?

Opmerkingen

WFG 11-12-18: Standaardlijst CYP3A4-inductoren* koppelen (nav Benoist 2018 en Westdorp 2018).

* carbamazepine, efavirenz, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, mitotaan, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine.

Advies: kies een ander opioïd, als dat niet kan monitor en vertel patiënt.

Stockley: bij combinatie van een fentanylpleister met rifampicine moet de fentanyl dosering waarschijnlijk worden verhoogd, hierop moet men ook bedacht zijn bij andere toedieningsroutes van fentanyl.

Stockley: fentanyl + anti-epileptica: bespreekt Tempelhoff 1988 en 1990. Wees bedacht op toename in fentanylbehoefte bij combinatie met langdurig carbamazepine, primidon of fenytoïne gebruik.

Hansten bespreekt Takane 2005. Overweeg alternatief analgeticum. Indien toch gecombineerd: monitor op verminderd analgetisch effect.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	11 december 2018

Oxycodon + CYP3A4-inductoren

B

Oxymorfon: actieve metaboliet oxycodon

Noroxycodon: inactieve metaboliet oxycodon

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Sakamoto A. Am J Case Rep 2017;18:1130-4.	oxycodon + rifampicine	partiële respons pijn op hoge dosis oxycodon 1120 mg/dag (equivalente dosis morfine = 1700 mg) bij man (30) op rifampicine; na overzetten op morfine goede respons op 480 mg morfine (ongeveer 1/3 van de equivalente dosis oxycodon). Man had osteosacroom met uitzaaiingen in longen en tuberculose. Co-medicatie: gemcitabine, docetaxel, isoniazide, ethambutol.	1C
Nieminen TH. Anesthesiology 2009;110:1371-8.	oxycodon + rifampicine	afname spiegel oxycodon en oxymorfon oraal en iv en afname klinisch effect door rifampicine. Oraal oxycodon: ↓ AUC oxycodon met 86%, ↓ Cmax oxycodon met 63%, t1/2 oxycodon van 3.8 naar 2.3 h, ↓ AUC oxymorfon met 92%. Intraveneus: ↓ AUC oxycodon met 55%, t1/2 van 3.7 naar 2.4h, ↓ AUC oxymorfon met 95%. Minder slaperigheid, minder effect oxycodon en minder afname prestatie bij combinatie oxycodon + rifampicine dan bij oxycodon + placebo. Regime: rifampicine 600 mg 1 dd of placebo op dag 1 t/m 7, oxycodon 0.1 mg/kg iv op dag 6; daarna rifampicine 600 mg 1 dd of placebo op dag 1 t/m 7, oxycodon 15 mg oraal op dag 6, 12 gezonde personen.	3B
Lee H-K. Clin Chim Acta 2006;367:196-200.	oxycodon + rifampicine	pijnklasten bij man (60) op oxycodon en rifampicine vanwege osteomyelitis. Urinemonster 1 maand na start rifampicine positief voor oxycodon, 3 volgende monsters (na 4-5 maanden) negatief. Met bepaling van het complete oxycodon metabolieten profiel in het laatste monster (hoge concentratie noroxycodon, lage concentratie oxymorfon) en CYP genotypering werd therapietrouw voor oxycodon aangetoond. Met de roze-oranje kleur van de urine werd therapietrouw voor rifampicine aangetoond. Conclusie auteurs: hoogstwaarschijnlijk induceert rifampicine metabolisme van oxycodon.	1C
Andreassen TN. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:493-506.	oxycodon + carbamazepine, fenobarbital	regressieanalyse van oxycodon serumconcentraties in 439 kankerpatiënten op oxycodon: patiënten met carbamazepine (3x) en fenobarbital (1x) hadden naar schatting 84% lagere oxycodon serumconcentraties, 3x hogere oxymorfon/oxycodon ratio en 4x hogere noroxycodon/oxycodon ratio dan patiënten die deze geneesmiddelen niet gebruikten.	2A
Nieminen TH. Eur J Pain 2010;14:854-9.	oxycodon + hypericum	oxycodon: ↓ AUC met 50% en Cmax van 33.6 naar 24.0 ng/ml oxymorfon: ↓ AUC met 46%, geen wijziging Cmax noroxycodon: ↑ AUC met 13% en Cmax 1.5x noroxymorfon: ↑ AUCm/AUCp 2.6x en Cmax 1.9x Regime: hypericum 300 mg 3x per dag gedurende 15 dagen en oxycodon 15 mg op dag, 12 vrijwilligers	3A
Westdorp H. J Pain and Sym Man 2018;55:e6-e8. https://doi.org/10.1016/j.jpain-symman.2017.11.016 Letter to editor	oxycodon + enzalutamide	bij 2 patiënten met castratie-resistente prostaatkanker en botmetastasen op enzalutamide had oxycodon (MGA + gewoon preparaat) geen klinisch effect; na overschakelen naar morfine binnen 24 uur pijn onder controle.	1C

Detert Oude Weme SHE. Clin Pharmacokinet 2023;62:989-96.	oxycodon + enzalutamide	↓ oxycodon AUC0-8 h met 44.7% en Cmax met 35.5%; en ↓oxymorfon AUC0-8 h met 74.2% en Cmax met 56.0%; ↑ noroxycodon AUC0-8 h 1.6x en Cmax 1.8x, en ↑ noroxymorfon AUC0-8 h 1.45x en Cmax 1.6x. Regime: oxycodon 15 mg 1x, alleen of met enzalutamide 160 mg 1dd; studie (two-arm parallel) met 2x13 mannen met prostaatkanker.	3A
--	----------------------------	---	----

Overig	Stof	Effect
SPC OxyContin	oxycodon + CYP3A4- inductoren	CYP3A4 induceerders kunnen metabolisme oxycodon induceren. Pas dosering oxycodon eventueel aan. • Hypericum 300 mg 3 dd ged. 15 dagen verminderde AUC oraal oxycodon met 50% (37-57%). (= Nieminen 2010) • Rifampicine 600 mg 1 dd ged. 7 dagen verminderde AUC oraal oxycodon met 86%.
SPC Xtandi	enzalutamide	In-vivo is enzalutamide sterke CYP3A4-inductor. Groepen geneesmiddelen die beïnvloed kunnen worden zijn onder meer: Analgetica (bijv. fentanyl, tramadol).

Opmerkingen

Stockley:

- Be aware that the dose of oxycodone might need adjusting in patients taking rifampicin.
- Exposure to oxycodone is moderately reduced by St John's wort, but its analgetic effects do not seem to be notably altered. Concurrent use need not be avoided, but consider this interaction in the case of any unexpected reduction in analgetic effect, and adjust the oxycodone dose accordingly.
- Carbamazepine appears to reduce oxycodone concentrations, which might reduce oxycodone efficacy. Bear this possibility in mind.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	11 december 2018