

| Onderbouwend  | Stof                    | Effect  | Code |
|---|-------------------------|---|------|
| Bui K.<br>J Clin Pharmacol<br>2016;56:497-505. doi:<br>10.1002/jcph.613 | naloxegol +<br>kinidine | deel 1: toename AUC 1.4x (185→260 ng.h/ml) en toename Cmax 2.5x (43.4→107 ng/ml). Afname Cl/F 29%, t1/2 van 6.1 naar 2.4h.<br>Deel 2: geen verschil in morfine geïnduceerde miosis tussen naloxegol vs. naloxegol + kinidine.<br>Regime: deel 1: naloxegol 25 mg + kinidine 600 mg of naloxegol 25 mg + placebo op dag 1; op dag 8 omgekeerde behandeling. Deel 2: naloxegol 25 mg + morfine 5 mg/70 kg i.v. + kinidine 600 mg of naloxegol + morfine + placebo; op dag 8 omgekeerde behandeling. Studie onder 38 personen. | 3A   |
| SPC Moventig  | naloxegol +<br>kinidine | toename AUC naloxegol 1.4x en toename Cmax 2.4x door kinidine.<br>Combinatie met kinidine had geen antagonistisch effect op de door morfine geïnduceerde miosis, wat suggereert dat P-gp-remming geen relevant verschil maakt voor het vermogen van naloxegol om bij therapeutische doses de bloed-hersenbarrière te passeren.<br>GIC: dezelfde resultaten als Bui 2016.  | 2A   |

| Overig                            | Stof                        | Effect   |
|-----------------------------------|-----------------------------|--|
| SPC Moventig<br><br>EPAR Moventig | naloxegol +<br>P-gp-remmers | aangezien effecten van P-gp-remmers op kinetiek van naloxegol relatief klein waren vergeleken met effecten van CYP3A4-remmers, moeten doseringsaanbevelingen voor Moventig bij gelijktijdig toedienen van geneesmiddelen die zowel P-gp als CYP3A4 remmen, te worden gebaseerd op de status van de CYP3A4-remmer - krachtig, matig of zwak.<br><br>p.38: Based on standard BE boundaries, co-administration of the P-gp inhibitor quinidine had clinically relevant effect on the PK of naloxegol. The SmPC specifies that P-gp inhibitors typically have concomitant effect on CYP3A4 that can be classified as weak (e.g. quinidine), moderate (e.g. diltiazem), or strong (e.g. ketocanazole). For all P-gp inhibitors (regardless of the degree of inhibition of P-gp), dosing recommendations should follow the concomitant CYP3A4 effect (e.g. dual strong CYP3A4/P-gp inhibitor follow strong CYP3A4 recommendation).<br><br>p.100: In vitro data indicate that naloxegol is a substrate of CYP3A as well as a P-gp transporter, and that CYP3A is the major CYP enzyme responsible for the metabolism of naloxegol. Thus the metabolism, distribution (e.g. CNS penetration) and disposition of naloxegol may be altered by drugs that interfere with CYP3A or P-gp. |

## Opmerkingen

WFG: toename absorptie maar ook toename klaring, heft elkaar kennelijk op.

Stockley: -

|                      |  |
|----------------------|--|
| Risicofactoren       |  |
| Mitigerende factoren |  |

|                | Interactie | Actie | Datum        |
|----------------|------------|-------|--------------|
| Beslissing WFG | Ja         | Nee   | 3 april 2018 |