

# Naloxegol + CYP3A4-remmers

# M6398

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bui K. J Clin Pharmacol 2016;56:1019-27. doi: 10.1002/jcph.693.	naloxegol + ketoconazol	toename AUC naloxegol 12.8x (167→2140 ng.h/ml) en toename Cmax 9.6x (39→376 ng/ml); afname Cl/F 92%, t1/2 van 6.4 naar 9.2 h. Regime: naloxegol 25 mg op dag 1 en 7, ketoconazol 400 mg 1 dd op dag 4 t/m 8; 22 gezonde personen.	3A
	naloxegol + diltiazem	toename AUC naloxegol 3.4x (140→478 ng.h/ml) en toename Cmax 2.9x (32.9→94 ng/ml); afname Cl/F 71%, t1/2 van 6.1 naar 8h. Regime: naloxegol 25 mg op dag 1 en 7, diltiazem XR 240 mg 1 dd op dag 4 t/m 8; 43 gezonde personen.	
SPC Moventig	naloxegol + ketoconazol, diltiazem	toename AUC naloxegol 12.9x en Cmax 9.6x door ketoconazol resp. 3.4x en 2.9x door diltiazem. GIC: dezelfde resultaten als Bui 2016.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Moventig	sterke CYP3A4- remmers	combinatie met sterke CYP3A4-remmers gecontra-indiceerd. There was no important difference in the frequency or pattern of AEs between patients who received moderate or strong CYP3A4 inhibitors during the study and the overall safety population.
	matige/zwakke CYP3A4- remmers	dosis aanpassen bij diltiazem en andere matige CYP3A4- remmers: aanvangsdosis 12.5 mg 1 dd, als goed verdragen ophogen tot 25 mg 1 dd. Geen dosisaanpassing nodig bij gebruik zwakke CYP3A4- remmers.  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.
SPC Moventig Rubriek overdosering	naloxegol	in onderzoek bij patiënten met opioïd geïnduceerde constipatie (OIC) gaf dosis 50 mg/dag toename incidentie ondraaglijke gastro-intestinale effecten (vnl abdominale pijn). In onderzoeken bij gezonde vrijwilligers gaven doses tot 1000 mg naloxegol een mogelijk effect op het CZS (omkering van door opioïden geïnduceerde miose, gemeten met behulp van pupillometrie).
EPAR Moventig	naloxegol	-during the 12-week efficacy studies, the incidences of AEs were 51.1%, 52.4% and 63.5% respectively in the placebo, NGL 12.5 mg and NGL 25 mg. This increased incidence of AEs was confirmed in these patient groups in the 24-week integrated dataset where the overall AE rates were 51.6%, 54.6%, and 64.7% and in the 52-week study with AEs incidences of 71.9% for the usual care group and 80.1% for the NGL 25 mg group. Most of the AEs were mild to moderate in intensity. On the other hand, this increase in the prevalence of AEs, is clearly higher compared to the usual care treatment (=behandeling met laxantia, maar geen gebruik van naloxegol). -The incidence and the duration of the GI AEs was dose dependent and began at the early stage of the treatment.

SPC + EPAR Moventig Rubriek farmacokinetiek	naloxegol	-over gehele dosisbereik namen Cmax en AUC evenredig met de dosis, of ongeveer evenredig met de dosis, toe. Dose proportionality can be concluded for both AUC0-∞ and Cmax in the dose range 12.5 mg – 50 mg. -No absolute bioavailability data were provided. Results of mass balance study indicate that bioavailability might be 60%.
Eldon MA. Clin Pharmacol Drug Dev 2015;4:434-41. doi: 10.1002/cpdd.206.	naloxegol	lineaire farmacokinetiek tot 1000 mg naloxegol. Bij 2 patiënten met dosis 250 mg en 1000 mg nam door morfine geïnduceerde miose af. Regime: 46 gezonde mannen kregen naloxegol 8-1000 mg 1x of placebo, samen met morfine i.v. en lactulose. Auteurs: overall these results indicate a wide safety margin for the proposed therapeutic dose of naloxegol.
Eldon MA. Clin Pharmacol Drug Dev 2015;4:442-8. doi: 10.1002/cpdd.204.	naloxegol	naloxegol 25 mg, 60 mg, 125 mg of 250 mg 2 dd ged. 8 dagen goed verdragen. Geen verschil in frequentie en type bijwerkingen tussen regimes, m.u.v. vaker duizeligheid bij hogere doseringen. Cmax en AUC0-12 op dag 1 en 8 suggereerden dosis proportionaliteit. Regime: 32 gezonde vrijwilligers verdeeld over verschillende groepen: 50 mg/dag (6), 120 mg/dag (6), 250 mg/dag (6), 500 mg/dag (6), placebo (8).

### Opmerkingen

WFG: diverse studies laten zien dat de kinetiek van naloxegol lineair lijkt en dat het risico op bijwerkingen toeneemt bij hogere doseringen. Bijwerkingen kunnen hinderlijk zijn: buikpijn, diarree, flatulentie, misselijkheid, braken, hoofdpijn. Bij doseringen van 250 mg of hoger is een afname van door morfine geïnduceerde miosis gezien. Dit duidt erop dat bij deze doseringen meer penetratie in het CZS plaatsvindt. Daarom actie Ja.

Stockley: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	3 april 2018