

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Liukas A. J Clin Psychopharmacol 2011;31:302-8.</p> <p>Noroxycodon: 1% analgetische activiteit oxycodon</p> <p>Oxymorfon: 14x analgetische activiteit oxycodon</p>	oxycodon oraal + claritromycine	<p>Oxycodon:</p> <p>Jongeren: ↑AUC 2.0x, ↑Cmax 1.5x, ↑t1/2 1.3x, ↓Cl/F met 53%</p> <p>Ouderen: ↑AUC 2.3x, ↑Cmax 1.7x, ↑t1/2 1.2x, ↓Cl/F met 48%</p> <p>Noroxycodon:</p> <p>Jongeren: ↓AUC met 54% en Cmax met 42%</p> <p>Ouderen: ↓AUC met 53% en Cmax met 37%</p> <p>Oxymorfon:</p> <p>Jongeren: ↑AUC 3.6x en Cmax 1.6x</p> <p>Ouderen: ↑AUC 3.1x en Cmax 1.7x</p> <p>Geen verschil in farmacologische respons tussen oxycodon + placebo en oxycodon + claritromycine.</p> <p>Regime: claritromycine 500 mg 2dd of placebo op dag 1-5 en 1-malig oxycodon 10 mg op dag 4; 10 jonge (19-25) en 10 oudere (70-77) gezonde personen.</p> <p>Auteurs: effect wordt waarschijnlijk veroorzaakt door verhoogde biologische beschikbaarheid en verminderde klaring. Daarnaast wordt door remming van CYP3A4 het metabolisme richting CYP2D6 verschoven.</p>	3A
<p>Hagelberg NM. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:263-71.</p>	oxycodon oraal + voriconazol	<p>Oxycodon: ↑AUC 3.6x, ↑Cmax 1.7x, ↑t1/2 2.0x, ↓Cl/F met 71%</p> <p>Noroxycodon: ↓AUC met 67% en Cmax met 87%</p> <p>Oxymorfon: ↑AUC 7.3x, ↑Cmax 2.1x</p> <p>toename effect oxycodon op heteroforie en miosis, geen (significant) effect op andere farmacodynamische parameters.</p> <p>Regime: voriconazol 400 mg op dag 1, 400 en 200 mg op dag 2, 200 mg 2dd op dag 3 en 4 of placebo op dag 1-4; 1- malig oxycodon 10 mg op dag 3; 12 gezonde vrijwilligers.</p> <p>Auteurs suggereren verschuiving van CYP3A4- naar CYP2D6-route.</p>	3A
<p>Watanabe M. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:859-61.</p>	oxycodon oraal + voriconazol	<p>Casus: misselijkheid, braken en daling van hartfrequentie, 1 dag na start itraconazol i.v. (700 mg per dag op dag 1, 400 mg per dag op dag 2-5) bij man (41) met Burkitt lymfoom op oxycodon 20 mg per dag.</p> <p>Rescue doses oxycodon waren niet nodig tijdens behandeling met voriconazol itt daarvoor en daarna.</p> <p>Retrospective case serie (incl. bovenstaand): bijwerkingen als braken, duizeligheid en ademhalingsdepressie traden op in 7 van 9 casus bij combinatie van oxycodon (0.23-2.07 mg/kg/dag) en voriconazol (2.16-7.92 mg/kg/dag) 1-10 dagen na start voriconazol. In 1 casus was dosisreductie van oxycodon nodig. 1 patiënt 2 dagen na stoppen voriconazol de pijn niet onder controle.</p>	1B/C

<p>Saari TI. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:387-97.</p>	<p>oxycodon oraal / i.v. + itraconazol</p>	<p><u>Oraal</u> Oxycodon: ↑AUC 2.4x, ↑t1/2 1.5x, Cmax 1.4x, f 55% → 85% Noroxycodon: ↓AUC met 49%, ↓Cmax met 71% Oxymorfon: ↑AUC 4.6x, ↑Cmax 1.5x <u>i.v.</u> Oxycodon (i.v.): ↑AUC 1.5x, ↑t1/2 1.4x, ↓Cl met 32% Noroxycodon: ↓AUC met 54%, ↓Cmax met 64% Oxymorfon: ↑AUC 2.6x Itraconazol verhoogde het farmacologische effect van oxycodon enigszins. Regime: itraconazol 200 mg of placebo dag 1-5 en oxycodon 10 mg oraal of 0.1 mg/kg i.v. op dag 4; 12 gezonde personen. Auteurs: het verschil in verhoging van AUC tussen oraal en parenteraal oxycodon kan worden verklaard door aanwezigheid van CYP3A4 in zowel de darmen als de lever.</p>	<p>3A</p>
<p>Kummer O. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:63-71.</p>	<p>oxycodon oraal + ketoconazol</p>	<p>Oxycodon: ↑AUC 2.4x, ↑Cmax 1.8x, t1/2 onveranderd Noroxycodon: ↓Cmax met 45% Oxymorfon: Cmax onveranderd In combinatie met ketoconazol waren verschillende effecten op de pupil versterkt. Effect op 'cold pressure test': ↑AUEC 2x. Bijwerkingen werden niet gemeld. Ketoconazol versterkte het effect van oxycodon op duizeligheid en was geassocieerd met misselijkheid en jeuk. Regime: ketoconazol 200 mg of placebo 48, 12 en 1 uur voor oxycodon 0.2 mg/kg; 12 gezonde personen</p>	<p>3B</p>
<p>Samer CF. Br J Pharmacol 2010;160:907-18.</p>	<p>oxycodon + ketoconazol</p>	<p>Oxycodon: ↑AUC 1.8x, Cmax onveranderd, ↑t1/2 1.3x Noroxycodon: ↓AUC met 14% (niet significant), ↓Cmax met 77% Oxymorfon: ↑AUC 3.5x, ↑Cmax 1.4x (niet significant) Regime: 400 mg ketoconazol of placebo 1 uur voor 1-malig oxycodon 0.2 mg/kg; 10 gezonde mannen, 6 EM, 2 UM, 2 PM/IM voor CYP2D6. Auteurs: remming van CYP3A4-route leidt tot verschuiving naar CYP2D6-route. 'our data strongly suggest' dat grootte effect hangt samen met genotype 2D6</p>	<p>3A</p>

Nieminen TH. Eur J Clin Pharmacol 2010;66:977-85.	oxycodon oraal + ritonavir / lopinavir/ritonavir	<u>Ritonavir</u> Oxycodon: ↑AUC 3.0x, ↑Cmax 1.7x, ↑t1/2 1.6x Noroxycodon: ↓AUC met 50% Oxymorfon: AUC onveranderd <u>Ritonavir/lopinavir</u> Oxycodon: ↑AUC 2.6x, ↑Cmax 1.4x, t1/2 1.6x Noroxycodon: ↓AUC met 55% Oxymorfon: ↑AUC 2.7x Regime: ritonavir 300 mg 2dd, lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2dd of placebo op dag 1-4 en oxycodon 10 mg op dag 3; 12 gezonde personen. Auteurs: opvallend dat ritonavir ongeveer dezelfde verhoging geeft als lopinavir/ritonavir gezien de lagere dosering ritonavir. Mogelijke verklaring is bijdrage van lopinavir aan CYP3A4-remming of de vlakke dosis-respons curve van ritonavir. De stijging van oxymorfon is een indicatie voor verschuiving metabolisme naar CYP2D6-route. →Radboud UMC: toediening ritonavir of lopinavir/rtv was maar 3-4 dagen en dus te kort voor een inducerend effect. In de praktijk zal iemand langer ritonavir of lopinavir/rtv gebruiken dus is de studie- opzet niet helemaal geënt op de praktijk. Bij oxycodon is glucuronidering wel van belang; chronisch gebruik van ritonavir of lopinavir/rtv induceert glucuronidering met als gevolg lagere oxycodonspiegels.	3A
SPC Oxycontin 6-4-18.	oxycodon + itraconazol / voriconazol	Oxycodon: ↑AUC 2.4x; regime: itraconazol oraal 200 mg, 5 dagen Oxycodon: ↑AUC 3.6x; regime: voriconazol 200 mg 2dd, 4 dagen	1A
SPC Vfend	oxycodon + voriconazol	Oxycodon: ↑AUC 3.6 ↑Cmax 1.7x; 1-malig oxycodon 10 mg.	1A

Overig	Stof	Effect
Algothani L. J Opioid Manag 2017;13:141-2. (abstract)	oxycodon + voriconazol	Our case demonstrates severe neurotoxicity due to concurrent use of voriconazole and oxycodone.
Andreassen TN. Eur J Clin Pharmacol 2011;67:493-506.	oxycodon + CYP3A4- remmers	Regressieanalyse bij 439 kankerpatiënten op oraal oxycodon (10-760 mg). 15 patiënten gebruikten fluconazol, 2 patiënten claritromycine, 3 patiënten verapamil, (udh, schrappen), 1 patient itraconazol en 1 patient diltiazem. Users of CYP3A4 inhibitors are predicted to have 60% higher oxycodone serum concentrations than non-users. The use of a CYP3A4 inhibitor is predicted to give a 49% reduction in noroxycodone/oxycodone ratio compared with non-users.
SPC Oxycontin 6-4-18.	oxycodon + CYP3A4- remmers	CYP3A4 remmers zoals clarithromycine, erythromycine, ketoconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, ritonavir, kunnen de klaring van oxycodon verminderen. Aanpassing van de dosering kan nodig zijn.
SPC Vfend	oxycodon + voriconazol	Overweeg verlaging dosis fentanyl bij combinatie. Controle op opioïdgerelateerde bijwerkingen wordt aanbevolen.

### Opmerkingen

Stockley: bespreekt een aantal van bovengenoemde studies

-Azolen: combinatie hoeft niet te worden vermeden en dosisaanpassing lijkt in het algemeen niet nodig te zijn, but be alert for increase adverse effects. Het effect is waarschijnlijk groter in CYP2D poor metabolizers.

- Macroliden (claritromycine/erytromycine): mogelijk is dosisverlaging van oxycodon nodig.

- Ritonavir: it would be prudent to monitor for increased oxycodone effects and consider an oxycodone dose reduction if these drugs are used together. HIV-protease inhibitors boosted with ritonavir would be expected to interact similarly.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG IA	Ja	Ja	11 april 2019