

Fentanyl i.v./oromucosaal/nasaal + CYP3A4-remmers overige M7071

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ziesenitz VC. J Clin Pharmacol 2015;55:708-17.	fentanyl i.v. + ketoconazol	Fentanyl: ↑AUC 1.3x, Cmax onveranderd, ↓Cl met 23%, ↓Cl _{fentanyl→norfentanyl} met 82%, ↑t _{1/2} 1.3x (niet significant) Norfentanyl: ↓AUC met 76% Regime: ketoconazol 200 mg 25, 13 en 1 uur vóór en 11 uur na 1-malig fentanyl i.v. 5 µg/kg tov 1-malig fentanyl i.v. 5 µg/kg; 16 gezonde personen	3A
Saari TI. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:25-30.	fentanyl i.v. + voriconazol	Fentanyl: ↑AUC 1.4x, ↓Cl met 23%, t _{1/2} onveranderd Norfentanyl: ↓AUC met 73% Regime: voriconazol 2x400 mg (dag 1) en 2x200 mg (dag 2) of placebo met laatste dosis 1 uur vóór fentanyl i.v. 5 µg/kg 1-malig; 12 gezonde personen Auteurs: mogelijk zijn naast 3A andere CYP enzymen betrokken bij het metabolisme van fentanyl. Ook de relatieve hoeveelheid fentanyl onveranderd uitgescheiden in de urine neemt mogelijk toe, waardoor de totale klaring minder afneemt dan verwacht. Daarnaast heeft fentanyl een hoge extractieratio waardoor de klaring meer afhankelijk is van de lever bloedflow dan van de intrinsieke klaring.	3A
SPC Vfend	fentanyl + voriconazol	fentanyl ↑AUC 1,34x; fentanyl 5 µg/kg enkelvoudige dosis	1A

Overig	Stof	Effect
SPC itraconazol Aurobindo	fentanyl + itraconazol	Monitor effect en bijwerkingen. De dosis van fentanyl moet zo nodig verlaagd worden bij combi met itraconazol.
SPC Vfend	fentanyl + voriconazol	Overweeg verlaging dosis fentanyl bij combinatie, Controle op opioïdgerelateerde bijwerkingen wordt aanbevolen.
Palkama VJ. Br J Anaesth 1998;81:598-600. (zelfde onderzoeksgroep als Olkkola 1999)	fentanyl i.v.+ itraconazol	Fentanyl: ↓Cl met 8% en ↑t _{1/2} 1.1x (beide niet significant); Vd steady state onveranderd, Regime: itraconazol 1dd 200 mg of placebo 4 dagen en fentanyl i.v. 3 µg/kg op dag 4; 10 gezonde personen. →WG IA: niet onderbouwend, effect te gering.
Saari TI. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:25-30.	fentanyl i.v. + fluconazol	Fentanyl: ↑AUC 1.3x (niet significant), ↓Cl met 16%, t _{1/2} onveranderd Norfentanyl: ↓AUC 57% Regime: fluconazol 400 mg (dag 1) en 200 mg (dag 2) of placebo met laatste dosis 1 uur voor 1-malig fentanyl i.v. 5 µg/kg; 12 gezonde personen. Auteurs: mogelijk zijn naast 3A andere CYP enzymen betrokken bij het metabolisme van fentanyl. Ook de relatieve hoeveelheid fentanyl onveranderd uitgescheiden in de urine neemt mogelijk toe, waardoor de totale klaring minder afneemt dan verwacht. Daarnaast heeft fentanyl een hoge extractieratio waardoor de klaring meer afhankelijk is van de lever bloedflow dan van de intrinsieke klaring. →WG IA: niet onderbouwend, effect gering. Fluconazol <u>niet koppelen</u> .

Levin TT ea. Gen Hosp Psychiatry. 2010;32:648.e9-648.e10.	fentanyl i.v. + diltiazem	Delier, 3 dagen na start diltiazem bij man (85) met niet-kleincellig longcarcinoom op fentanyl 25 µg/h iv en oxycodon 15-30 mg z.n. elke 4 uur. Patiënt werd binnen een paar uur na stop fentanyl i.v. alerter en 2 dagen later hersteld. Patiënt had vóór start diltiazem ook delier, waarschijnlijk als gevolg van urineweginfectie. Antibiotica, fentanylpleister vervangen door fentanyl i.v. (75 ug/h die werd afgebouwd naar 25 ug/h in 2 dagen). →WG IA: niet onderbouwend, patient is oud (snel delier) en gebruikt ook oxycodon. Diltiazem <u>niet koppelen</u> .
---	------------------------------	---

Opmerkingen

Werkgroep Interacties: met Ritonavir wel actie nodig, effect groot. Met overige CYP3A4-remmers is effect veel kleiner, actie Nee.

Fentanyl oromucosaal/sublinguaal/nasaal: gelijkstellen aan intraveneus, ook al is er geen literatuur. Deze toedieningsvormen zijn ook snel- en kortwerkend en geen langdurige therapeutische spiegel.

Stockley: bespreekt een aantal van bovengenoemde studies.

-Azolen: een single-dose studie met itraconazol had geen effect op de kinetiek van fentanyl i.v. en 2 dagen fluconazol en voriconazol had een verwaarloosbaar tot gering effect op de blootstelling van fentanyl i.v. recommended.

-Clarithromycine: use with caution, monitor for prolonged effects, particularly sedation and adjust the fentanyl dose accordingly.

PubMed: niets op cobicistat.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	Ja	Nee	2 december 2019