

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kovarik JM. J Clin Pharmacol 2009;49:212-8.	fingolimod + ketoconazol	- toename Cmax fingolimod van 3.9 naar 4.8 ng/ml (1.2x) en AUC van 665 naar 1124 ng*h/ml (1.7x); - toename AUC fingolimodfosfaat (actief) 128 naar 217 ng*h/ml (1.7x); Cmax ongewijzigd; - geen toename in negatief chronotroop effect op hartslag (dus geen extra afname). Regime: fingolimod 5 mg 1-malig; dan ketoconazol 200 mg 2dd gedurende 9 dagen, op dag 4 fingolimod 5 mg 1-malig; 22 vrijwilligers. Auteurs: 1e stap oxidatief metabolisme verloopt via CYP4F2 (uitgetest met modelstof azamuline); ketoconazol blijkt dit ook te remmen. →GIC: dosering fingolimod 10x hoger dan normale dosering	3A
SPC Gilenya	fingolimod + ketoconazol	1.7-voudige toename AUC fingolimod en -fosfaat. Geen details over studie-opzet, ook niet in EPAR. Voorzichtigheid is geboden. → GIC: data komen waarschijnlijk uit Kovarik 2009.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Gilenya	fingolimod	Overdosering: geen gevallen gemeld. Eenmalige doses tot 80 maal de aanbevolen dosering (= 0.5 mg 1dd) werden echter goed verdragen door gezonde vrijwilligers. Bij 40 mg rapporteerden 5 van de 6 personen licht beklemmend of ongemakkelijk gevoel op de borst, wat klinisch overeenkomt met lichte reactiviteit van de luchtwegen. Bij start met fingolimod ontstaat een tijdelijke afname van de hartslag en vertragingen in de atrioventriculaire geleiding. De maximale afname van de hartslag wordt waargenomen in de eerste 4-5 uur na gebruik, waarbij 70% van het negatief chronotroop effect bereikt wordt op de eerste dag. Bij chronische behandeling keert de hartslag binnen één maand terug naar de normaalwaarde.
David OJ. Clin Pharmacokinet 2012;51:15-28. doi: 10.2165/11596550-000000000-00000.	fingolimod kinetiek	(i) reversibele fosforylering tot fingolimodfosfaat; (ii) hydroxylering en oxidatie tot inactieve metabolieten; (iii) vorming van niet-polaire ceramiden. Fingolimod wordt voor een groot deel geklaard via CYP4F2. Omdat van weinig middelen bekend is dat zij via CYP4F2 worden gemetaboliseerd, lijkt het interactiepotentiaal voor fingolimod laag. Dit wordt ondersteund door in vitro studies waarbij fingolimod en -fosfaat weinig tot geen capaciteit hebben om CYP-enzymen te remmen of induceren. However, blood concentrations of fingolimod and fingolimod phosphate are increased moderately when fingolimod is coadministered with ketoconazole, an inhibitor of CYP4F2.

Opmerkingen

PubMed: zoeken op CYP4F2 levert artikelen over warfarine en fingolimod.

Stockley: --

Hansten: verwijst naar Kovarik. 'monitor op bijwerkingen'. Loopt via CYP4F2.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	8 mei 2012