

Macitentan + CYP3A4-inductoren

M1277

M6 = ACT-132577 = actieve metaboliet macitentan ACT-373898 = inactieve metaboliet

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bruderer S. AAPS J 2012;14:68-78.	macitentan + rifampicine	afname steady-state AUC _T macitentan en ACT-373898 door rifampicine, maar niet voor M6. - macitentan afname AUC _T met 79% (van 5775 naar 1240 ng*h/ml) en C _{min} met 93% (van 157 naar 11 ng/ml) - ACT-373898 afname AUC _T met 64% (van 484 naar 176 ng*h/ml) en C _{min} met 87.5% (van 16 naar 2 ng/ml) - M6 AUC _T geen relevant verschil, 0.3% (van 14846 naar 14798 ng*h/ml) en C _{min} van 580 naar 479 ng/ml. Regime: macitentan 10 mg 1dd (1e dag oplaaddosis 30 mg om M6 steady state te bereiken op dag 4) meerdere dagen, rifampicine 600 mg 1 dd op dag 6-12; 10 vrijwilligers.	3A
SPC Opsumit EPAR Opsumit 07/02/2014	macitentan + rifampicine	afname steady-state blootstelling macitentan met 79% door rifampicine; geen invloed op actieve metaboliet. → GIC: getallen uit Bruderer 2013. Regime: gelijktijdig rifampicine 600 mg/dag. p.32: Drug-drug interaction study. Enrolled and Evaluable (PK & safety): 10 healthy subjects. Demographics: Male, Caucasian; Age range: 20–44 years; Weight range: 61.0–83.0 kg; BMI range: 21.3–25.1 kg/m ² . Treatments: oral macitentan 30 mg 1 dd (Day 1), 10 mg 1 dd (Days 2–12). Concomitant rifampicin 600 mg 1 dd (Days 6–12). Open-label, 2-part, 1-sequence crossover.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Opsumit 2018	macitentan + inductoren	Vermijd combinatie met krachtige CYP3A4-inductoren. Houd rekening met een verminderde werkzaamheid van macitentan bij combinatie met krachtige CYP3A4-inductor zoals rifampicine. EPAR p.48 - PK/PD results Pharmacokinetic analysis showed that exposure in terms of C _{trough} to both ACT-064992 and ACT-132557 was dose-proportional over the dose range tested. Pharmacodynamic results showed a pronounced effect on endothelin-1 levels in the 3- and 10-mg ACT-064992 dose groups. When pharmacokinetic (PK) and SiDBP at trough data are included in a mathematical model, the 10 mg dose seemed to be close to the plateau of the pharmacological effect. Safety: In study AC-055-201 in patients with essential hypertension, there were five cases of increases in liver transaminases >3×ULN, which led to the sponsor's decision to end the study earlier than planned.
Bruderer S. AAPS J 2012;14:68-78.	macitentan in vitro	In addition, in vitro studies were performed to investigate interactions between macitentan and its active metabolite M6 with human organic anion-transporting polypeptides (OATPs). These demonstrated no marked differences in uptake rates of macitentan and M6 between the wild-type and OATP over-expressing cells over the concentration range tested.
Weiss J. Eur J Pharmacol 2013;701:168-75.	macitentan in vitro	in vitro studies: - induceert mRNA expressie van CYP3A4, P-glycoprotein (P-gp, ABCB1), solute carrier of organic anions 1B1 (SLCO1B1), en uridinediphosphate-glucuronosyltransferase 1A3 (UGT1A9). - remt P-gp, BCRP, SLCO1B1, en SLCO1B3; matige remmer van CYP3A4 en CYP2C19. In conclusion our data provide a comprehensive analysis of the interaction profile of macitentan with drug metabolising and transporting enzymes in vitro. Although macitentan has a similar or higher potency for induction and inhibition of drug metabolising enzymes and transporters than bosentan, its low plasma concentrations and minimal accumulation in the liver suggest that it will be markedly less prone to drug-drug interactions than bosentan.
Opsumit FDA label https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/label/204410s000l...	macitentan + inductoren	avoid

Opmerkingen

WFG 26-6-18: advies gespecificeerd obv navraag bij behandelcentrum pulmonale hypertensie Radboud UMC: "Vervang rifampicine. Als de combinatie toch wordt voorgeschreven: verhoog de dosering macitentan op basis van klinisch effect (zoals klachten, 6 minuten wandelafstand en de biomarkers Nt-proBNP / pro-BNP)." Standaardlijst CYP3A4-inductoren koppelen ipv alleen rifampicine, deze bestaat uit: carbamazepine, efavirenz, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, mitotaan, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine.

GIC: het betreft meten bloedspiegels BNP (natriuretisch peptide B) en een fragment van het prohormoon van dit BNP. Beide biomarkers komen als volgt tot stand: na stimulatie van de hartspiercellen door zogeheten myocardiale rek, splitst het prohormoon van BNP in het N-terminaal proBNP (of NT-proBNP, het bedoelde fragment) en BNP. Uit diverse studies was al gebleken dat verhoogde concentraties NT-proBNP, alsook van BNP, in het bloedplasma zijn te vinden van patiënten met hartfalen.

<https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/biomarkers-voor-hartaandoeningen.htm>

WFG 2015: attendeer voorschrijver macitentan, je mag verwachten dat de voorschrijver van macitentan weet waar deze op moet letten. Het is geregistreerd bij pulmonale arteriële hypertensie, maar wordt ook wel toegepast bij sclerodermie.

Stockley, Hansten, PubMed: --

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 juni 2018