

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Kalydeco	ivacaftor + rifampicine	↓ AUC ivacaftor met 89% en ↓ AUC actieve metaboliet hydroxymethylivacaftor (M1) met 75%. Regime: rifampicine 600 mg 1 dd gedurende 10 dagen, ivacaftor 150 mg eenmalig; 24 gezonde mannen.	1A
Guimbellot JS. Pediatr Pulmonol 2018;53:E6-E8. doi: 10.1002/ppul.23971.	ivacaftor + rifampicine	verergering symptomen CF (meer productieve hoest, dyspnoe, buikpijn), 2 dagen na start rifampicine bij vrouw (27) al jaren op ivacaftor; na 4 weken antibioticumkuur bleek afname ppFEV1 64→55% en 1 kilo gewichtsafname; verdere verbetering na omzetten naar linezolid + ciprofloxacine.	1D
Schneider EK. Drug Metab Lett 2018;12:71-4. doi: 10.2174/1872312812666180328105259.	Ivacaftor + lumacaftor	veel lagere spiegel ivacaftor bij patiënt op ivacaftor + lumacaftor in vergelijking met patiënt met alleen ivacaftor. Patiënt 1 op ivacaftor 150 mg 2 dd: 0.97 µg/ml. Patiënt 2 op ivacaftor + lumacaftor 125/200 mg 2 dd: 0.06 µg/ml. Spiegel lumacaftor was hoog: 3.69 µg/ml. In vitro studie: lumacaftor induceert sterk CYP3A4. Auteurs: present findings would suggest that lumacaftor is a strong inducer of CYP3A4. →GIC: lumacaftor niet gekoppeld als inductor, want geeft dan interactie met zichzelf.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Kalydeco	ivacaftor + inductoren	combinatie met sterke CYP3A-inductoren wordt afgeraden combinatie met zwakke tot matige inductoren van CYP3A kan de blootstelling aan ivacaftor verminderen.
SPC Kalydeco	ivacaftor	de farmacokinetiek van ivacaftor is over het algemeen lineair met betrekking tot tijd of dosisbereik van 25 mg tot 250 mg.

Opmerkingen

WFG: advies: overleg met de voorschrijver van ivacaftor. Monitor de werking is lastig, want het betreft een effect op de lange termijn. Ivacaftor wordt maar door paar behandelcentra in Nederland gebruikt.

Hansten: pending further data, avoid the coadministration of ivacaftor and rifampin. Management options: 1. if possible, select an alternative drug for either rifampin or ivacaftor. 2. If ivacaftor is administered with a strong CYP3A4 inducer, be alert for a marked loss of efficacy.

Pubmed, Stockley: --

Label Information Kalydeco USA: geeft hetzelfde advies als SPC.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	Ja	Ja	10 mei 2016

Ivacaftor icm lumacaftor + CYP3A4-inductoren

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Orkambi (combinatiepreparaat)	ivacaftor / lumacaftor + rifampicine	gelijktijdige toediening met rifampicine had minimaal effect op spiegel lumacaftor, maar verlaagde AUC ivacaftor met 57%. When given in combination with rifampin, the exposures of ivacaftor substantially decreased (~50%), M1-ivacaftor exposure mildly decreased (~35%), and M6-ivacaftor mildly increased (~29%). Based on these results, co-administration of lumacaftor and ivacaftor combination therapy with rifampin or any strong inducer of CYP3A is not recommended because ivacaftor exposure will be decreased, which may lead to loss of efficacy.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Orkambi (combinatiepreparaat)	ivacaftor / lumacaftor + inductoren	krachtige CYP3A-inductoren: combinatie met niet aanbevolen. matige of zwakke CYP3A-inductoren: bij combinatie geen dosisaanpassing nodig
EPAR Orkambi	ivacaftor / lumacaftor	the exposure of ivacaftor (250mg BD) when combined with lumacaftor is lower than the exposure of ivacaftor (150mg BD) when used alone despite the higher dose used.

Opmerkingen

14-5-19: standaardlijst CYP3A4-inductoren gekoppeld ipv alleen rifampicine; bestaat uit: carbamazepine, efavirenz, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, mitotaan, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine.

Stockley: geen aanvullende info, noemt getallen en adviezen uit SPC.

WFG: zelfde advies als bij ivacaftor enkelvoudig preparaat.

Stockley, Pubmed, Label Information Orkambi USA: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	als A		

Ivacaftor icm tezacaftor/elexacaftor + CYP3A4-inductoren

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Symkevi	ivacaftor / tezacaftor + rifampicine	↓ AUC ivacaftor met 89%; afname tezacaftor verwacht maar geen getallen. combinatie met CYP3A4-inductoren ontraden.	1A
SPC Kaftrio	ivacaftor/ tezacaftor/ elexacaftor + rifampicine	↓ AUC ivacaftor met 89%; afname tezacaftor en elexacaftor verwacht maar geen getallen.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Kalydeco (alleen ivacaftor)	ivacaftor + rifampicine	↓ AUC ivacaftor 89% en ↓ AUC actieve metaboliet hydroxymethylivacaftor (M1) 75% door rifampicine. Regime: rifampicine 600 mg 1 dd gedurende 10 dagen, ivacaftor 150 mg eenmalig; 24 gezonde mannen. Combinatie met sterke CYP3A-inductoren wordt afgeraden. →GIC: score 1A voor alleen ivacaftor.
SPC Kaftrio	ivacaftor/ tezacaftor/ elexacaftor + CYP3A4-inductoren	de blootstelling aan elexacaftor en tezacaftor wordt naar verwachting ook lager bij combinatie met sterke CYP3A-inductoren; daarom wordt combinatie met sterke CYP3A-inductoren niet aanbevolen.

Opmerkingen

GIC 12-5-22: toegevoegd informatie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor; elexacaftor heeft geen inducerende eigenschappen, daarom koppelen we het combinatiepreparaat Kaftrio.

14-5-19: toegevoegd informatie ivacaftor/tezacaftor; tezacaftor heeft geen inducerende eigenschappen (i.t.t. lumacaftor).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing Werkgroep IA	als A		