

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Kalydeco	ivacaftor + ketoconazol	↑ AUC ivacaftor 8.5x door ketoconazol; AUC actieve metaboliet hydroxymethylivacaftor (M1) in mindere mate verhoogd dan ivacaftor. Regime: ketoconazol 400 mg 1 dd gedurende 10 dagen, ivacaftor 150 mg eenmalig, studie onder 24 gezonde mannen.	1A
SPC + EPAR Kalydeco	ivacaftor + fluconazol	↑ blootstelling ivacaftor 3x door fluconazol; blootstelling hydroxymethylivacaftor (M1) in mindere mate verhoogd dan ivacaftor. Regime: ivacaftor 150 mg 2 dd, fluconazol start 400 mg, daarna 200 mg 2 dd, studie onder 24 gezonde mannen.	1A
SPC Symkevi	ivacaftor/tezacaftor + itraconazol	↑ AUC ivacaftor 15.6x en tezacaftor 4x.	1A
SPC Symkevi	ivacaftor/tezacaftor + fluconazol	↑ AUC ivacaftor 3x en tezacaftor 2x.	1A
SPC Kaftrio	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor + itraconazol of ketoconazol	itraconazol: ↑ AUC ivacaftor 15.6x, tezacaftor 4-4.5x en elexacaftor 2.8x ketoconazol: ↑ AUC ivacaftor 8.5x	1A
SPC Kaftrio	ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor + fluconazol, erytromycine	fluconazol: ↑ AUC ivacaftor 2.9x. simulaties duiden erop dat de matige CYP3A-remmers fluconazol en erytromycine de AUC van ELX en TEZ ongeveer 1.9 tot 2.3 maal kunnen verhogen.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Kalydeco → GIC jan 2016: advies voor kinderen met de komst van het granulaat	ivacaftor + ketoconazol ivacaftor + fluconazol	bij combinatie met sterke CYP3A-remmers: verlaag dosis ivacaftor tot 150 mg 2x per week bij volwassenen en kinderen ≥ 6 jaar met een lich.gewicht ≥ 25 kg; 75 mg 2x per week bij kinderen ≥2 jaar met een lich.gewicht 14-25 kg; 50 mg 2x per week bij kinderen ≥2 jaar met lich.gewicht tot 14 kg; bij combinatie met matige CYP3A-remmers, zoals fluconazol: verlaag dosis ivacaftor tot 150 mg 1dd bij volwassenen en kinderen ≥ 6 jaar met lich.gewicht ≥25 kg; 75 mg 1x per dag bij kinderen ≥ 2 jaar en ouder met lich.gewicht 14-25 kg; 50 mg 1x per dag bij kinderen ≥ 2 jaar met een lich.gewicht tot 14 kg.
EPAR Kalydeco	ivacaftor + ketoconazol	p.29-30: simulation with ivacaftor dosed at 150 mg q72h in combination with ketoconazole showed Cmax, Cmin and AUC ₀₋₇₂ changes of 1.9, 0.95 and 1.4-fold relative to ivacaftor 150 mg q12h alone. Simulations with ivacaftor twice per week schedule showed Cmax, Cmin and AUC changes of 1.7, 0.6 and 1.3-fold during the first part of the week and 1.9, 0.9 and 1.2 during the second part of the week relative to ivacaftor 150 mg q12h alone. Therefore when co-dosing with a strong CYP3A inhibitor, ivacaftor should be administered at 150 mg twice a week. → WFG: data lastig te vertalen naar CF-patiënt; veel 'simulation'

EPAR Kalydeco	ivacaftor + fluconazol	p.30: simulation with ivacaftor 150 mg once daily in combination with fluconazole resulted in changes in ivacaftor AUC _{0-24h} and C _{max} of 1.5-fold and C _{min} of 1.3-fold when compared to ivacaftor 150 mg q12h administered alone. Therefore, when co-dosing with a moderate CYP3A inhibitor, ivacaftor should be administered at a dose of 150 mg once daily.
SPC + EPAR Kalydeco	ivacaftor	meest voorkomende bijwerkingen: buikpijn, diarree, duizeligheid, huiduitslag, reacties bovenste luchtwegen (waaronder infectie bovenste luchtwegen, neusverstopping, faryngeaal erytheem, orofaryngeale pijn, rinitis, sinuscongestie en nasofaryngitis), hoofdpijn en bacteriën in sputum. Effecten bij niet-klinische onderzoeken uitsluitend waargenomen na blootstelling die beduidend hoger ligt dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. → GIC: geen informatie over toxiciteit bij mensen, alleen dierstudies.
SPC Kalydeco	ivacaftor	de farmacokinetiek van ivacaftor is over het algemeen lineair met betrekking tot tijd of dosisbereik van 25 mg tot 250 mg.
SPC Diflucan	ivacaftor + fluconazol	↑ blootstelling ivacaftor 3x en ↑ blootstelling M1 1.9x na combinatie met fluconazol. Bij combinatie met matige CYP3A-remmers verlagings ivacaftordosis naar 150 mg eenmaal daags aanbevolen.
SPC Symkevi	ivacaftor/ tezacaftor + 3A4-remmers	dosis aanpassen bij combinatie met sterke en matige CYP3A4-remmers.
SPC Kaftrio	ivacaftor/ tezacaftor/ elexacaftor + CYP3A4-remmers	bij combinatie met sterke CYP3A-remmers: verlaag dosis ivacaftor tot 2 tabletten 2x per week bij volwassenen (ipv 2 tabletten 1x per dag) bij combinatie met matige CYP3A-remmers: verlaag dosis ivacaftor tot 2 tabletten 1x om de dag afgewisseld met 1 tablet 1x om de dag bij volwassenen (ipv 2 tabletten 1x per dag)

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 2-12-2019: bij fluconazol 150 mg 1-malig of 150 mg 1x per week is geen actie nodig. Hansten top 100: fluconazol 100 mg/dag geeft weinig CYP3A4-remming; bij 200-400 mg/dag is dit meer. Werkgroep Interacties 19-9-19: akkoord om bij advies "Zie productinformatie voor een advies over doseringverlaging" te zetten ipv al die details uit SPC's over te nemen.

GIC 12-5-22: toegevoegd informatie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor; elexacaftor heeft geen inducerende eigenschappen, daarom koppelen we het combinatiepreparaat Kaftrio. Bij advies verwijzen naar betreffende SPC ipv alle details overnemen.

GIC 14-5-19: toegevoegd informatie ivacaftor/tezacaftor; tezacaftor heeft geen inducerende eigenschappen, daarom koppelen we het combinatiepreparaat Symkevi. Bij advies verwijzen naar betreffende SPC ipv alle details overnemen.

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

Hansten: pending further data, observe patients receiving ivacaftor and ketoconazol/fluconazole for increased ivacaftor adverse reactions such as headache, nausea and rash. Management options: 1. consider alternative. 2. Observe patients stabilized on ivacaftor for altered ivacaftor response if ketoconazole/fluconazole is added or removed from their drug regimen.

Label Information Kalydeco USA: geeft hetzelfde advies als SPC.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019