

# Ivacaftor icm Lumacaftor + Clarithromycine/Erytromycine

**M 1350**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Orkambi (combinatiepreparaat)	ivacaftor icm lumacaftor + itraconazol	↑ blootstelling ivacaftor 4.3x en ↑actieve metaboliet hydroxymethylivacaftor (M1) 2.4x. Geen effect itraconazol op spiegel lumacaftor en M28-lumacaftor. Although this substantial increase in the exposure of ivacaftor when given in combination with lumacaftor, due to the induction of CYP3A by lumacaftor, the net ivacaftor exposure does not exceed that when given in the absence of lumacaftor at a dose of 150 mg q12h (approved dose for monotherapy).	1A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Orkambi (combinatiepreparaat)	ivacaftor icm lumacaftor + CYP3A4- remmers	- bij gebruik lumacaftor/ivacaftor en start krachtige CYP3A-remmer: geen dosisaanpassing nodig - bij gebruik krachtige CYP3A4-remmer en start ivacaftor/lumacaftor: dosis tijdens eerste week verlagen tot ivacaftor/lumacaftor 125/200 mg 1x per dag vanwege inductie-effect lumacaftor. Na deze periode normale dosis gebruiken.  WFG 10-05-2016: vreemd dat dit advies betreffende eerste week is goedgekeurd; remming is acuut, inductie duurt even. → navraag door CBG: "On the other hand, if patients are already on treatment with a CYP3A4 inhibitor before starting treatment with Orkambi, the first week of treatment the inducing effect of lumacaftor is not yet maximal and therefore the exposure of ivacaftor would exceed the exposure of ivacaftor monotherapy. For that reason a reduced dose of Orkambi is proposed during the first week for patients who are already on treatment with a CYP3A4 inhibitor and start treatment with Orkambi." Geen specifiek onderzoek gedaan naar toevoegen van Orkambi aan een CYP3A4-remmer. WFG 12-07-2016: op basis van deze redenatie toch advies fabrikant overnemen ondanks dat er geen specifiek onderzoek is uitgevoerd.
SPC Orkambi (combinatiepreparaat)	ivacaftor icm lumacaftor + CYP3A4- substraten	ivacaftor/lumacaftor kan blootstelling CYP3A4-substraten (zoals erytromycine) verminderen; geen getallen.
EPAR Orkambi	ivacaftor icm 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.
SPC Kalydeco (alleen ivacaftor)	ivacaftor + ketoconazol	↑ AUC ivacaftor 8.5x door ketoconazol; AUC actieve metaboliet M1 in mindere mate verhoogd dan ivacaftor. Regime: ketoconazol 400 mg 1 dd gedurende 10 dagen, ivacaftor 150 mg eenmalig, 24 gezonde mannen.

## Opmerkingen

WFG 09-10-2018: azolen verhuizen naar aparte interactie (M 6866) waarin inductie azol door lumacaftor wordt meegenomen.

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

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	9 oktober 2018