

Selexipag + Ritonavir/ Lopinavir

M1358

ACT-333679 = actieve metaboliet, 37x zo potent

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kaufmann P. Br J Clin Pharmacol 2015;80:670-7. doi: 10.1111/bcp.12650.	selexipag + lopinavir/rtv	selexipag: toename AUC 2.2x en Cmax 2.1x ACT-333679: toename AUC 1.08x meest gemelde bijwerking: hoofdpijn Regime: selexipag 400 µg 1x alleen en met multiple doses lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2dd; 20 vrijwilligers. Auteurs: effect op kinetische parameters niet klinisch relevant, dosisaanpassing niet nodig bij combinatie met remmers van OATP1B1/1B3, P-gp en/of CYP3A4.	3B
SPC + EPAR Uptravi *krachtige CYP3A4, OATP- (OATP1B1 en OATP1B3) en P-gp-remmer	selexipag + lopinavir/rtv*	getallen uit Kaufmann 2015. gezien de 37x hogere potentie van de actieve metaboliet, is dit effect niet klinisch relevant de CYP3A4-route is waarschijnlijk niet belangrijk voor de eliminatie van de actieve metaboliet	2A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Uptravi	selexipag + CYP3A4- remmers	aangezien een krachtige CYP3A4-remmer geen invloed had op de kinetiek van de actieve metaboliet, wat erop duidt dat de CYP3A4-route niet belangrijk is voor de eliminatie van de actieve metaboliet
EPAR Uptravi	selexipag	2.4.5 Conclusions on clinical pharmacology: No relevant in- vivo drug-drug interactions were found. No clear dose- response relationship was demonstrated. However, this is considered without clinical relevance since an individual dose uptitration according to tolerability is proposed.

Opmerkingen

Stockley: selexipag niet genoemd.

WFG: geen analogie met CYP3A4-remmers toepassen gezien de complexe metaboliseroute van selexipag en de eigenschappen van lopinavir/ritonavir. Ritonavir valt onder de standaardlijst CYP3A4-remmers, maar is tevens remmer van OATP1B1/1B3 en P-gp. CYP3A4 is niet belangrijk voor de eliminatie van de actieve metaboliet.

Selexipag wordt gehydrolyseerd tot de actieve metaboliet, met 37x hogere potentie dan selexipag.

Selexipag en metaboliet zijn substraat voor CYP3A4, CYP2C8, OATP1B1/1B3. Selexipag is tevens een zwak substraat voor P-gp.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	27 september 2016