

# Selexipag + Gemfibrozil

# MFB 6378

ACT-333679 = actieve metaboliet, 37x potenter dan selexipag; blootstelling 3-4x zo hoog als aan selexipag

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Brüderer S. Br J Clin Pharmacol 2017;83:2778-88. doi: 10.1111/bcp.13379.	selexipag + gemfibrozil	selexipag: toename AUC 2x en Cmax 1.4x actieve metaboliet: toename AUC 11x en Cmax 3.6x, t1/2 van 11→24 uur. Regime: selexipag 400 µg zonder en op dag 7 van 9 dagen gemfibrozil 600 mg 2dd; crossover studie met 20 gezonde proefpersonen.	3A
SPC Upravi	selexipag + gemfibrozil	gemfibrozil 600 mg 2dd, een sterke CYP2C8-remmer, verhoogt blootstelling selexipag ong. 2x, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet die de belangrijkste bijdrage aan de werkzaamheid levert, ongeveer 11-voudig toenam.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Upravi	selexipag + CYP2C8- remmers	combinatie met sterke CYP2C8-remmers (bijv. gemfibrozil) is gecontra-indiceerd. Effect van matig sterke CYP2C8-remmers (bijv. clopidogrel.) is niet onderzocht. maar kan niet worden uitgesloten.
EMA pers. mededeling bij Actelion Pharmaceuticals Nederland BV. DHPC juni 2017.	selexipag + CYP2C8- remmers	Toelichting EMA bij advies -sterke CYP2C8-remmers: EMA vond de toename zo groot dat het niet meer goed bij te sturen valt met dosisverlaging. -matige CYP2C8-remmers: EMA vond het niet nodig om meer specifiek te zijn over de dosisaanpassingen omdat SPC sectie 4.2 Dosering al heel uitgebreid is en voldoende handvatten biedt. Het wordt opgetitreerd (startdosis 200 µg 2dd) op geleide van bijwerkingen in wekelijkse stappen van 200 µg 2dd tot max.1600 µg 2dd; er is ook informatie opgenomen is over dosisverlaging naar voorgaande dosisniveau.
Clinicaltrials.gov. Geraadpleegd 2-6-17.	selexipag + gemfibrozil	studie NCT02770222: afgerond maar geen data beschikbaar.

## Opmerkingen

WFG 27-6-2017: alleen gemfibrozil koppelen, voor andere CYP2C8-remmers is geen bewijs. Selexipag heeft complexe metaboliseroute, CYP2C8 is hoofdroute.

De EMA classificeert alleen gemfibrozil als sterke 2C8-remmer tot nu toe. De FDA classificeert ook clopidogrel als sterke remmer (en deferasirox en terilunomide als matig).

PubMed, EMA-site juni 2017: nog geen info

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	27 juni 2017

# Selexipag + Clopidogrel

MFB 6378

ACT-333679 = actieve metaboliet, 37x potenter dan selexipag; blootstelling 3-4x zo hoog als aan selexipag

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Uptravi	selexipag + clopidogrel	selexipag: - actieve metaboliet: ↑AUC 2.2x (na oplaaddosis), ↑AUC 2.7x (na onderhoudsdosis) Regime: selexipag + clopidogrel 300 mg oplaaddosis of 1dd 75 mg onderhoudsdosis	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Uptravi + Procedural steps taken and scientific information after authorisation 16-10-2019 <a href="http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uptravi/assessment-history-section">www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uptravi/assessment-history-section</a>	selexipag + clopidogrel	de dosisfrequentie moet teruggebracht worden naar eenmaal daags bij combinatie met matige CYP2C8-remmers zoals clopidogrel; na staken van de remmer moet dit terug naar tweemaal daagse doseringsfrequentie → GIC: geen consequente terminologie, dosisfrequentie / doseringsfrequentie  Category 3 study AC-065-117 with clopidogrel.

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties 24-9-20: alleen clopidogrel koppelen. Selexipag heeft complexe metaboliseroute, CYP2C8 is hoofdroute. De EMA classificeert tot nu toe alleen gemfibrozil als sterke 2C8-remmer. De FDA classificeert ook clopidogrel als sterke remmer (en deferasirox en terilunomide als matig). Tot nu toe is alleen gemfibrozil gekoppeld op basis van bewijs, voor andere CYP2C8-remmers was geen bewijs. Er is ook geen standaardlijst sterke CYP2C8-remmers.

Stockley: verwijst naar productinformatie

PubMed: -, ook niet op andere 2C8-remmers

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	24 september 2020