

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 + rifampicine	selexipag: toename AUC 1.3x en Cmax 1.8x actieve metaboliet: toename Cmax 1.3x, afname t1/2 met 63% van 11.9→4.4 uur, afname AUC met 50%. Regime: selexipag 400 µg zonder en op dag 7 van 9 dagen rifampicine 600 mg/dag; crossover studie met 20 gezonde proefpersonen.	3A
SPC Upravi	selexipag + rifampicine	In aanwezigheid van rifampicine 600 mg 1dd, een CYP2C8-inductor (en van UGTenzymen) veranderde de blootstelling aan selexipag niet, terwijl de blootstelling aan de actieve metaboliet halveerde.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Upravi	selexipag + CYP2C8- inductoren	aanpassing van de dosering van selexipag kan nodig zijn bij combinatie met inductoren van CYP2C8 (bijv. rifampicine, carbamazepine, fenytoïne).
Upravi Label FDA www.accessdata.fda.gov/dru gsatfda.../207947s005lbl.pdf Geraadpleegd 19-03-18	selexipag + CYP2C8- inductoren	Concomitant administration with an inducer of CYP2C8 and UGT 1A3 and 2B7 enzymes (rifampin) halved exposure to the active metabolite. Increase dose up to twice of UPTRAVI when co-administered with rifampin. Reduce UPTRAVI when rifampin is stopped.
Brüderer S. Br J Clin Pharmacol 2017;83:2778-88. doi: 10.1111/bcp.13379.	selexipag	Based on in vitro data, selexipag and ACT-333679 have been found to be substrates of CYP2C8 and CYP3A4. Both compounds are substrates of organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3. In addition, selexipag is a substrate of P-glycoprotein, and its active metabolite is a substrate of breast cancer resistance protein.

Opmerkingen

WFG 26-6-18: advies gespecificeerd obv navraag bij behandelcentrum pulmonale hypertensie Radboud UMC: "Vervang rifampicine. Als de combinatie toch wordt voorgeschreven: verhoog de dosering selexipag op basis van klinisch effect (zoals klachten, 6 minuten wandelafstand en de biomarkers Nt-proBNP / pro-BNP)." GIC: het betreft meten bloedspiegels BNP (natriuretisch peptide B) en een fragment van het prohormoon van dit BNP. Beide biomarkers komen als volgt tot stand: na stimulatie van de hartspiercellen door zogeheten myocardiële rek, splitst het prohormoon van BNP in het N-terminaal proBNP (of NT-proBNP, het bedoelde fragment) en BNP. Uit diverse studies was al gebleken dat verhoogde concentraties NT-proBNP, alsook van BNP, in het bloedplasma zijn te vinden van patiënten met hartfalen.
<https://www.medischcontact.nl/nieuws/laatste-nieuws/artikel/biomarkers-voor-hartaandoeningen.htm>

WFG 3-4-18: advies 'monitor' meer te concretiseren, je monitort deze patiënten (PAH) al. Wordt nagevraagd.

PubMed: Brüderer 2017.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 juni 2018