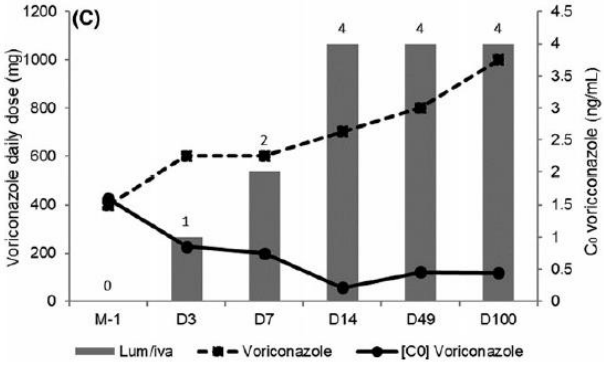
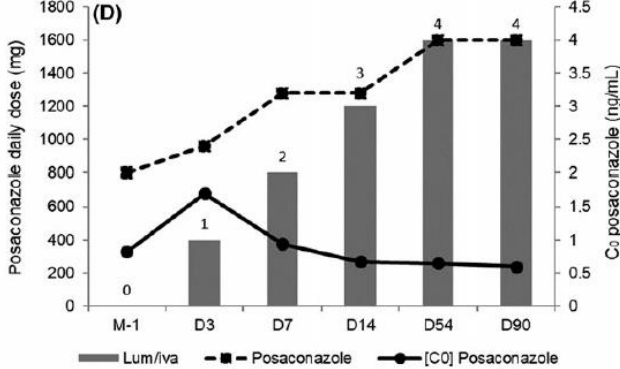


1) Effect: afname Azol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Smeets TJL. J Cyst Fibros 2024:S1569-1993(24)00008-0. doi: 10.1016/j.jcf.2024.01.006. Online ahead of print.</p>	<p>itraconazol, posaconazol, voriconazol + lumacaftor</p>	<p>lagere plasmaconcentraties itraconazol, posaconazol en voriconazol bij combinatie met lumacaftor/ivacaftor, ondanks verhoging dosis of doseerfrequentie azol.</p> <p>Benodigde totale dagdosis azol bij wel vs geen combinatie met lumacaftor/ivacaftor: -itraconazol: 12.3 vs 6.8 mg/kg/dag -posaconazol: 16.4 vs 6.0 mg/kg/dag -voriconazol: 21.4 vs 13.2 mg/kg/dag</p> <p>Ondanks deze hogere dosis vaker subtherapeutische plasmaconcentraties bij wel vs geen combinatie met lumacaftor/ivacaftor: -alle azolen: 76.1 vs 30.6% van de samples -itraconazol: 78.6 vs 45% van de samples -posaconazol: 88.9 vs 5.6% van de samples -voriconazol: 68 vs 28% van de samples</p> <p>Regime: 19 CF patiënten op azolen icm lumacaftor/ivacaftor, 32 patiënten met CF op azolen zonder lumacaftor/ivacaftor, retrospectieve cohortstudie, TDM samples gebruikt voor analyse plasmaconcentraties.</p>	<p>3D</p>

<p>Chouchane I. Clin Case Rep 2019;7:616-8.</p>	<p>voriconazol + lumacaftor</p>	<p># 1: ↓ spiegel voriconazol en tacrolimus na start lumacaftor/ivacaftor (opgebouwd van 200/125 mg 1 dd op dag 1 naar 400/250 mg 2 dd vanaf dag 14) bij jongen (17) met getransplanteerde lever. Voriconazol: C₀ van ca. 1.5 ng/ml bij dosis voriconazol 400 mg/dag (dag 0) naar C₀ ca. 0.5 ng/ml bij dosis 1000 mg/dag (dag 100).</p> 	<p>1D</p>
	<p>posaconazol + lumacaftor</p>	<p># 2: ↓ spiegel posaconazol en tacrolimus na start lumacaftor/ivacaftor (opbouw als bij #1) bij vrouw met getransplanteerde lever; posaconazol C₀ van ca. 0.8 ng/ml bij dosis posaconazol 800 mg/dag (dag 0) naar C₀ ca. 0.5 ng/ml bij dosis 1600 mg/dag (dag 100).</p> 	<p>1D</p>
<p>Casus ziekenhuis 2018</p>	<p>posaconazol + lumacaftor</p>	<p>↓ spiegel posaconazol met 56% ondanks dosisverhoging van 400 naar 600 mg 1 dd na toevoegen ivacaftor/lumacaftor bij man.</p>	<p>0D</p>
<p>Casus ziekenhuis 2018</p>	<p>voriconazol + lumacaftor</p>	<p>↑ spiegel voriconazol 2.8x ondanks dosisverlaging van 300 mg 3 dd naar 400 mg 2 dd <u>na staken</u> ivacaftor/lumacaftor bij man.</p>	<p>0D</p>

Overig	Stof	Effect
<p>SPC Orkambi (combinatiepreparaat)</p>	<p>itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol + lumacaftor</p>	<p>↓ posaconazol vanwege de inductie van UGT door lumacaftor. ↓ itraconazol, ketoconazol, voriconazol vanwege inductie van CYP3A door lumacaftor. Combinatie met deze antimycotica niet aanbevolen. Als antimycotica noodzakelijk zijn, dan controleren op de doorbraak van schimmelinfecties.</p>
<p>SPC Orkambi (combinatiepreparaat)</p>	<p>fluconazol + lumacaftor</p>	<p>↓ fluconazol. Fluconazol wordt hoofdzakelijk door renale excretie geklaard als onveranderd geneesmiddel; bij krachtige inductoren is echter een bescheiden vermindering van de blootstelling aan fluconazol waargenomen. Er is mogelijk een hogere dosis fluconazol nodig.</p>
<p>EPAR Orkambi (combinatiepreparaat)</p>	<p>ivacaftor + lumacaftor</p>	<p>↓ AUC ivacaftor 80-87% (11800-17400→2310 (geen eenheid)). → GIC: inductie-effect lumacaftor lijkt vergelijkbaar met dat van rifampicine, zie hieronder.</p>

SPC Kalydeco	ivacaftor + rifampicine	↓ ivacaftor 89% door rifampicine
List inducers University of Washington	lumacaftor	lumacaftor staat onder sterke inductoren, ↓ ivacaftor 80%.

2) Effect: toename Ivacaftor:

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 + itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol ivacaftor icm lumacaftor + fluconazol	- bij gebruik lumacaftor/ivacaftor en start azol: geen dosisaanpassing nodig - bij gebruik azol 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. Bij combinatie met fluconazol geen dosisaanpassing lumacaftor/ivacaftor aanbevolen. 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." Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar het 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.

Opmerkingen

Wergroep Interacties & MFB's 16-2-2023: Chouchane 2019 toegevoegd.

Idem 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.

WFG 9-10-2018: afname azolen tgv inductie door lumacaftor is klinisch relevant, ook al is er momenteel alleen ongepubliceerd bewijs, consequenties kunnen groot zijn bij onwerkzame spiegel azol bij een kwetsbare groep. De combinatie wordt bij voorkeur vermeden, maar dit zal in praktijk vrijwel niet mogelijk zijn omdat patiënten met cystische fibrose (CF) vaak schimmelinfecties hebben waarbij een azol nodig is. Geldt voor alle azolen, ook fluconazol en isavuconazol.

Stockley, Pubmed: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019

