

Eravacycline + 3A4-Remmers

MFB 7973

TP-498, TP-6208, TP-034: inactieve metabolieten eravacycline

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Newman J. Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e01810-18. doi: 10.1128/AAC.01810-18.	eravacycline + itraconazol	Eravacycline: ↑AUC 1.3–1.4x, en t _{1/2} 1.3–1.4x, C _{max} 1.05x (vrijwel ongewijzigd); ↓Cl met 30% door itraconazol; TP-498: ↑AUC en C _{max} , ratio 141.3 resp. 105.3 TP-6208: ↓AUC en C _{max} , ratio 35.2 resp. 29.7 TP-034: ↓AUC en C _{max} , ratio 31.1 resp. 30.0. Regime: eravacycline 1 mg/kg iv op dag 1 en op dag 10, itraconazol 200 mg 2dd op dag 8 en 200 mg 1dd op dag 9 en 10 ; studie met 12 vrijwilligers (1 persoon is gestopt vanwege bijwerking (presyncope) tijdens itraconazol periode, en 1 persoon heeft toestemming ingetrokken). Auteurs: this interaction is unlikely to be of clinical significance, since the resulting exposures are well within the range shown to be safe and tolerable in clinical trials.	3A
SPC + EPAR Xerava	eravacycline + itraconazol	↑ eravacycline AUC 1.23x en C _{max} 1.05x door itraconazol → getallen uit Newman 2019 p.43 An in vivo study with itraconazole showed an increase of eravacycline exposure in terms of AUC _{0-inf} when co-administrated with itraconazole (point estimate 1.45) while C _{max} was unchanged. The epimer TP-498 behaved in a similar manner as parent compound, while TP-6208 and TP-034 decreased considerably, a decrease by 60-70% for both AUC _{0-t} and C _{max} was observed.	1A
FDA Xerava	eravacycline + itraconazol	p.13 Concomitant use of itraconazole increased eravacycline C _{max} by 5% and AUC by 32%, and decreased eravacycline clearance by 32%.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Xerava	eravacycline + CYP3A4-remmers	Het is niet waarschijnlijk dat de verhoogde blootstelling klinisch significant is; daarom is geen dosisaanpassing nodig bij combinatie met CYP3A4-remmers. Patiënten die krachtige CYP3A4-remmers krijgen met een combinatie van factoren die de blootstelling kunnen doen toenemen, zoals een ernstige leverfunctiestoornis en/of obesitas, moeten echter op bijwerkingen worden gecontroleerd.
SPC Xerava	eravacycline + P-gp-remmers	eravacycline is in vitro een substraat voor de transporters P-gp, OATP1B1 en OATP1B3. Een in-vivo-interactie kan niet worden uitgesloten, en combinatie met andere geneesmiddelen die deze transporters remmen, kan de plasmaconcentratie van eravacycline verhogen.
EPAR Xerava	eravacycline	p. 43: In vitro data indicate that eravacycline is a substrate of CYP3A4 and this was confirmed in vivo as the major metabolic pathway forming TP-6208. No other CYP enzyme was indicated to be involved in the metabolism. Other enzymes were investigated in vitro and flavin monooxygenases (FMO-1, -3, -5) was shown to form TP-6208, while aldehyde oxidase (AO) and monoamine oxidases (MAO-A, MAO-B) were not involved in the metabolism of eravacycline.

Opmerkingen

PubMed: verder geen hits behalve Newman 2019.

Stockley: eravacycline niet genoemd

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Nee	19 mei 2022