

Avatrombopag + Fluconazol	M 8331
----------------------------------	---------------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Nomoto M. Br J Clin Pharmacol 2018;84:952-60. Emax: maximum aantal trombocyten AUEC(0-28d): area under the effect curve voor aantal trombocyten	avatrombopag + fluconazol	↑avatrombopag AUC 2.16x en Cmax 1.17x; terminale t _{1/2} 19.7→39.8 h; ↑ Emax 1.66x en AUEC(0-28d) 1.47x (15800→ 23300 h*10 ⁹ /l). Regime: avatrombopag 20 mg 1-malig alleen of op dag 7 van fluconazol 400 mg 1dd 16 dagen; studie met 16 vrijwilligers. Fluconazol: duale matige remmer CYP2C9 en CYP3A.	3A
SPC Doptelet	avatrombopag + fluconazol	- fluconazol: getallen uit Nomoto 2018 Regime: geen details (ook niet in EPAR), alleen 'remmer bij steady state'	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Doptelet ITP = primaire immuungemedieerde trombocytopenie	avatrombopag + CYP2C9-remmer of tweevoudige remmer van CYP2C9 en CYP3A4/5	Toepassing bij ITP: verlaag startdosering naar 20 mg 3x per week bij gebruik van een krachtige CYP2C9-remmer of van een tweevoudige remmer van CYP2C9 en CYP3A4/5. Toepassing bij chronische leveraandoening bij patiënten die zijn ingeroosterd voor een invasieve procedure: vanwege de 5-daagse behandelduur wordt niet verwacht dat de verhoogde blootstelling aan avatrombopag een klinisch belangrijk effect heeft op de trombocytentelling; geen dosisaanpassing aanbevolen. Wel op de dag van de procedure patient beoordelen op onverwacht grote toename aantal bloedplaatjes.
EPAR Doptelet	avatrombopag	p.42: In vivo interaction studies indicate that CYP2C9 is the primary enzyme involved in the metabolic clearance of avatrombopag while the contribution of CYP3A4 is minor. CYP2C9 (76.2% relative contribution) forms the 4-hydroxyl cis metabolite of avatrombopag, while CYP3A4 (82.9% relative contribution) forms the 4-hydroxyl trans metabolite of avatrombopag. In total, 4-OH-avatrombopag in feces accounted for approx. 43.8% of the administered dose. An approx. 33.5% of the administered dose was recovered in feces as avatrombopag glucuronide. Further, in urine 3 [14C]avatrombopag related peaks were found but unidentified. In urine, approx. 6% of administered avatrombopag was recovered.

Nomoto M. J Clin Pharmacol 2018;58:1629-38. PK/PD: pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationship between plasma avatrombopag concen- trations and platelet count CLD: chronic liver disease	avatrombopag + CYP3A of CYP2C9 remmers	simulatie met PK/PD model voor aantal trombocyten (data van 1877 aantallen van 394 patienten met CLD): - vergelijkbare toename in aantal trombocyten met of zonder CYP3A- en CYP2C9-remmer bij avatrombopag 40 of 60 mg ged. 5 dagen: %CLD patienten met aantal trombocyten >200 × 10 ⁹ /l bij <10% (bij baseline 40-<50 × 10 ⁹ /l): <1% avatrombopag alleen, <10% bij combi met fluconazol, <6% bij combi met itraconazol, <8% bij combi met sulfafenazol, <3% bij combi met verapamil. Conclusie: dosisaanpassing niet nodig bij combi met CYP3A- en CYP2C9-interacterende middelen, mede gezien de beperkte behandelduur van 5 dagen bij CLD.
---	--	---

Opmerkingen

PubMed: --

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	ja	ja	18 januari 2024