

Avatrombopag + Itraconazol/Verapamil	M 8333
---	---------------

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 + itraconazol	↑avatrombopag AUC 1.37x en Cmax 1.07x; ↑ t½ 19.6 → 28.0 h; invloed op Emax niet significant. Regime: avatrombopag 20 mg 1-malig alleen of tijdens itraconazol 200 mg 2dd op dag 1 en 200 mg 1dd op dag 2-16; studie met 16 vrijwilligers (1 subject discontinued due to elevated platelet count at baseline of period 2). Auteurs: itraconazole had a mild increase on both avatrombopag pharmacokinetics and pharmacodynamics.	3A
SPC Doptelet	avatrombopag + itraconazol, verapamil	- itraconazol: getallen uit Nomoto 2018 - verapamil: ↑avatrombopag AUC 1.61x en Cmax 1.16x door verapamil (remt P-gp- en CYP3A4). Regime: geen details (ook niet in EPAR), alleen 'remmer bij steady state'	2A 1A

Overig	Stof	Effect
SPC Doptelet	avatrombopag + P-gp-remmer	verandering in de blootstelling niet klinisch significant; geen dosisaanpassing aanbevolen.
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 $>200 \times 10^9/l$ bij $<10\%$ (bij baseline $40-<50 \times 10^9/l$): $<1\%$ 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: geen hits

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Nee	18 januari 2024