

CK=creatininekinase

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
O'Brien SG. Br J Cancer 2003;89:1855-9.	simvastatine + imatinib	afname klaring simvastatine door imatinib bij 20 patiënten met CML. Simvastatine + imatinib vs alleen simvastatine: Cmax simvastatine 42.3 vs 23.3 ng/ml AUC _{0-∞} 137.7 vs 47.2 ng/h/ml t _{1/2} 2.7 vs 1.4 uur totale klaring 504.1 vs 2000.3 l/h Regime: simvastatine 40 mg op dag 1 en dag 8, imatinib 400 mg/dag vanaf dag 2.	3A
SPC Glivec	simvastatine + imatinib	imatinib verhoogt gemiddelde Cmax en AUC van simvastatine 2 resp. 3.5x. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met CYP3A4-substraten met klein therapeutisch venster. → GIC: zelfde getallen als in O'Brien Scientific discussion: geen extra informatie.	2A
Streicher C. J Oncol Pharm Pract 2021;27:722-6. doi: 10.1177/1078155220945365	simvastatine + ribociclib	rabdomyolyse (spierzwakte, tetraplegie, spierpijn, CK 37.000 U/l, ASAT/ALAT 1314/377 U/l, hypertensie) bij vrouw (68) met borstkanker op simvastatine, 3 weken na start ribociclib 600 mg 1dd icm letrozol 2.5 mg/dag. Vrouw gebruikte simvastatine al vele jaren. Ribociclib en simvastatine gestaakt, intensieve intraveneuze hydratatie + nicardipine intraveneus, hierop verdwenen verschijnselen geleidelijk, na 2 weken was vrouw weer mobiel. 1 maand later herstart ribociclib zonder simvastatine (of ander statine), met langzame opbouw naar 600 mg 1 dd: geen problemen. Auteurs: we hypothesize that simvastatin induced rhabdomyolysis by possible interaction with ribociclib. Ribociclib is a strong inhibitor of CYP3A4 and a potential inhibitor of OATP1B1 membrane transporter. Because of the high risk of severe rhabdomyolysis, the concomitant use of simvastatin with ribociclib should be avoided or otherwise careful monitoring of creatine kinase is warranted.	1E

CTCAE	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
muscle weakness	asymptomatic, weakness on physical exam	symptomatic and interfering with function, but not interfering with ADL	symptomatic and interfering with ADL	life-threatening; disabling	death
CK	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 x ULN – 5 x ULN	ULN >5 x ULN – 10 x ULN	>10 x ULN	death
ALAT en ASAT	>ULN – 2.5 x ULN	>2.5 x ULN – 5 x ULN	ULN >5 x ULN – 20 x ULN	>20 x ULN	-

ULN (Upper Limit Normal) CK: 170 U/l (vrouw), 200 U/l (man)

ULN ALAT: 40 U/l (vrouw), 50 U/l (man)

ULN ASAT: 45 U/l

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Kisqali	simvastatine + ribociclib	ribociclib 600 mg lijkt sterke, en 400 mg matige CYP3A4-remmer. bij dosis ribociclib 600 mg: vermijd combinatie met CYP3A4-substraten zoals: o.a. simvastatine (GIC: geen atorvastatine). Geen advies voor dosis 400 mg.
	OATP1B1/1B3 substraten + ribociclib	In-vitro: ribociclib is een mogelijke remmer van de activiteit van o.a. OATP1B1/1B3. Voorzichtigheid en controle op toxiciteit bij combinatie met substraten van deze transporteiwitten met een smalle therapeutische breedte. Simvastatine niet specifiek genoemd.

Opmerkingen

Ribociclib

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 17-11-21: ribociclib toevoegen. Advies: stop simvastatine bij gebruik ribociclib, patiënt is dan in een palliatief traject waarin de meerwaarde van de statine discutabel is.

Stockley: ribociclib is a moderate inhibitor of CYP3A4 and might be expected to increase the exposure to CYP3A4-substrates.

Imatinib

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 27-1-16: atorvastatine ontkoppelen. Substraten worden individueel beoordeeld op basis van bewijs, er wordt geen analogie toegepast. Voor atorvastatine is geen bewijs.

SPC Zocor, Lipitor: interactie met imatinib niet genoemd.

PubMed: geen aanvullende gegevens.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	17 november 2021