

TKI's algemeen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 15-3-23: (dosis)adviezen uit protocollen (zoals HOVON) niet overnemen, een studieprotocol gaat in praktijk altijd voor een interactie-advies. In studieverband worden specifieke doseringsadviezen gegeven, controleer hiervoor het protocol.

Idem 10-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

Idem 14-1-2015: sommige dosisadviezen zijn vreemd. De medisch-oncoloog heeft dit nagevraagd in het NKI: de adviezen zouden volgens NKI goed zijn. Van een groot aantal kan de spiegel bepaald worden. De adviezen van dosisaanpassing berusten op interactie-studies, en lijken hiermee aardig onderbouwd.

Erlotinib/Sunitinib + CYP3A4-remmers

A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Tarceva	erlotinib + ketoconazol	toename AUC erlotinib met 86% en Cmax met 69% na 1-malig 100 mg erlotinib en ketoconazol 200 mg 2dd oraal gedurende 5 dagen.	2A
SPC Sutent	sunitinib + ketoconazol	toename Cmax van het complex (sunitinib + primaire metaboliet) met 49% en AUC met 51% na 1-malig sunitinib bij gezonde vrijwilligers die gelijktijdig ketoconazol kregen. Tmax en t _{1/2} niet beïnvloed.	1A
Scientific discussion Sutent p. 19, studie RTKC-0511-009	sunitinib + ketoconazol zie opmerkingen	ketoconazol 400 mg per dag gedurende 7 dagen, sunitinib 10 mg 1-malig op dag 3: toename Cmax sunitinib met 59% en AUC _{0-∞} met 74%; afname Cmax SU012662-metaboliet met 29% en AUC _{0-∞} met 12%.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Tarceva	erlotinib + CYP3A4-remmers	voorzichtigheid bij combinatie met krachtige CYP3A4-remmers.
SPC Sutent GIST: gastro-intestinale stromatumor MRCC: gemetastaseerd niercelcarcinoom pNET: neuro-endocriene tumoren van de pancreas	sunitinib + CYP3A4-remmers	combinatie met krachtige remmers van CYP3A4 vermijden. Als dit niet kan, kan het nodig zijn de dosering te verlagen: - GIST en MRCC tot een minimum van 37.5 mg/dag - pNet tot 25 mg per dag. Normale dosering bij GIST en MRCC 50 mg 1dd gedurende 4 opeenvolgende weken, gevolgd door een rustperiode van twee weken (schema 4/2) = totale cyclus van 6 weken. Normale dosering bij pNET 37.5 mg 1dd zonder geprogrammeerde rustperiode.
NTvG 2007;151:1142-7	sunitinib zonder comedicaatie (bijwerkingen)	3 casus van patiënten op sunitinib 50 mg/dag gedurende 4 weken, gevolgd door een rustperiode van 2 weken - 1: stomatitis en blaar op voet; klachten verminderen na tijdelijk stoppen en in daaropvolgende cycli verlaagde dosering (37.5 mg) - 2: gele huidskleur, koorts en diarree; klachten verdwijnen na staken. Na 3 weken rust herstart met 37.5 mg. Na 4 weken weer gele huidskleur en trombocytenaantal verlaagd (40 x 10 ⁹ /l). In de rustperiode herstelde trombopenie. - 3: na overschakelen op 37.5 mg/dag continu meer bijwerkingen, vooral ernstige diarree.

Opmerkingen

Erlotinib

Werkgroep Interacties Oncologische middelen okt. 2007: erlotinib wordt als laatste optie gegeven. De dosering is 150 mg per dag, bij toxische verschijnselen wordt dosering standaard met 50 mg verlaagd. Dosering wordt voor een kuurtje met een CYP3A4-remmer niet preventief aangepast.

Hansten: "be alert for erlotinib-associated side effects."

Erlotinib (Tarceva®) Investigator's Brochure 10th Edition 3 febr 2006: is vertrouwelijk, de fabrikant geeft geen toestemming de informatie openbaar te maken.

Pubmed maart 2011: geen aanvullende informatie.

Sunitinib

Aanvullende informatie fabrikant: studie in Scientific discussion is dezelfde als in SPC. Getallen verschillen omdat in SPC de waarden worden opgegeven voor het complex (sunitinib + actieve metaboliet SU012662), in de scientific discussion worden deze waarden apart opgegeven.

Spiegelmeting is mogelijk, maar gebeurt niet in de praktijk. Er zijn geen gegevens over de gevolgen van toename sunitinib. Het advies is: zo mogelijk stoppen met de CYP3A4-remmer.

→ Werkgroep Interacties Oncologische middelen: er wordt sowieso vaak met 37.5 mg sunitinib gestart (ongeacht interactie), 50 mg is vaak voor veel patiënten al te toxisch.

Pubmed maart 2011: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	15 maart 2023

Dasatinib/Lapatinib + CYP3A4-remmers

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Johnson FM. Cancer 2010;116:1582-91	dasatinib + ketoconazol	toename Cmax dasatinib van 14 naar 51 ng/ml (3.6x), AUC van 71 naar 345 ng*h/ml (4.8x) en t _{1/2} van 3.3 naar 8.7 uur (2.6x) na toevoegen ketoconazol toename QTc-interval (QTcLogP) 3.3 msec op dag 2 en 9.4 msec op dag 8; dit verschil is niet significant Regime: dasatinib 20 mg/dag op dag 1-8, ketoconazol 200 mg 2dd op dag 3-8, 18 patiënten met solide tumoren. → GIC: dasatinib geeft al bij 1-10% van de patiënten QTc-verlenging. WFG-'QTc-deskundige' : dit verschil is niet significant, het verschil kan komen door natuurlijke variatie van de QT-tijd in de tijd; er is hier geen sprake van een interactie op QT-niveau.	3A
Amerikaanse productinformatie Sprycel http://packageinserts.bms.com/pi/pi_sprycel.pdf geraadpleegd juli 2011	dasatinib + ketoconazol	toename AUC dasatinib 5x en Cmax 4x bij 18 patiënten bij gebruik dasatinib 20 mg 4dd en ketoconazol 200 mg 2dd. If Sprycel must be administered with a strong CYP3A4 inhibitor, a dose decrease to 20–40 mg daily should be considered. → GIC: geen publicatie van deze studie gevonden.	2A
Smith DA. Br J Clin Pharmacol 2009;67:421-6 & Glaxo Smith Kline Clinical Trial Register www.ctr.gsk.co.uk geraadpleegd juli 2011	lapatinib + ketoconazol	Trial EGF10013: toename AUC _{0-∞} lapatinib van 1429 naar 5242 ng.h/ml (3.6x), Cmax van 115 naar 252 ng/ml (2.1x) en t _{1/2} van 9.6 naar 16 uur (1.7x) bij 22 gezonde vrijwilligers. Regime: ketoconazol 200 mg/dag gedurende 7 dagen, 1-malig lapatinib 100 mg op dag 4.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Sprycel	dasatinib + CYP3A4-remmers	combinatie met potente CYP3A4-remmers niet aangeraden. in vitro lijkt dasatinib een CYP3A4-substraat. Scientific Discussion: geen aanvullende informatie.
http://packageinserts.bms.com/pi/pi_sprycel.pdf oct 2010. Geraadpleegd juli 2011.	dasatinib + CYP3A4-remmers	Based on pharmacokinetic studies, a dose decrease to 20 mg should be considered for patients taking Sprycel 100 mg daily. For patients taking Sprycel 140 mg daily, a dose decrease to 40 mg should be considered. These reduced doses of Sprycel are predicted to adjust the AUC to the range observed without CYP3A4-inhibitors. However, there are no clinical data with these dose adjustments in patients receiving strong CYP3A4-inhibitors.
Glaxo Smith Kline Clinical Trial Register www.ctr.gsk.co.uk geraadpleegd juli 2011	lapatinib + CYP3A4-remmers	Informatie fabrikant: combinatie met sterke CYP3A4-remmers vermijden. Lapatinib wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP3A4.

Opmerkingen

Dasatinib

Werkgroep Oncolytica-interacties 2008: monitoren op bijwerkingen is geen optie. Je ziet mogelijk meer hypertensie, maar verder weinig toxiciteit/restverschijnselen.

Aanvullende informatie Bristol-Myers Squibb 12-9-2007: de 021-studie (dasatinib+ketoconazol) is uitgevoerd bij patiënten met solide tumoren. Deze studie bestaat uit twee gedeeltes, een studie rapport over het eerste gedeelte is sinds kort beschikbaar. Rond april 2008 volgt het complete studie rapport. Uit eerste resultaten van deze studie heeft de FDA de produktinformatie in de USA aangepast: "a dose decrease to 20-40 mg daily should be considered." → GIC juli 2011: study NCT00162214 has been terminated (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00162214>).

Pubmed maart 2011: geen aanvullende informatie.

Lapatinib

Werkgroep Interacties oncologische middelen 2008: monitoren op bijwerkingen is geen optie. Je ziet mogelijk meer hypertensie, maar verder weinig toxiciteit/restverschijnselen.

MicroMedex: bij voorkeur sterke CYP3A4-remmers vermijden. Bij combinatie dosis lapatinib verlagen naar 500 mg 1dd. Na staken remmer 1 week wachten (washout) alvorens de dosis lapatinib weer te verhogen tot normaal. Dit advies is gebaseerd op kinetische data en niet op klinische data, en zou goed moeten zijn om de lapatinib-AUC in de therapeutische ranges te krijgen die je zonder CYP3A4-remmer zou bereiken.

Pubmed maart 2011: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Nilotinib/Gefitinib + CYP3A4-remmers

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Tasigna + Scientific discussion	nilotinib + ketoconazol	3-voudige toename AUC nilotinib bij 26 gezonde vrijwilligers die 1-malig nilotinib 200 mg kregen op dag 4 en ketoconazol op dag 1-6.	2A
Swaisland HC. Clin Pharmacokinet 2005;44:1067-81	gefitinib + itraconazol	- gefitinib 250 mg: toename Cmax gefitinib van 103.3 naar 155.9 ng/ml (met 51%), $t_{1/2\beta}$ van 31 naar 38 uur (25%) en AUC van 2968 naar 5348 ng.h/ml (met 78%) door itraconazol - gefitinib 500 mg: toename Cmax gefitinib van 227.8 naar 301.8 ng/ml (met 32%), $t_{1/2\beta}$ van 35 naar 43 uur (22%) en AUC van 6921 naar 10919 ng.h/ml (61%) door itraconazol Regime: itraconazol 200 mg/dag op dag 1-12 en 1- malig gefitinib 250 of 500 mg op dag 4; 48 vrijwilligers	3A
SPC Iressa + EPAR	gefitinib + itraconazol	toename AUC gefitinib met 60-80% na voorbehandeling met itraconazol bij gezonde vrijwilligers	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Tasigna	nilotinib + ketoconazol	vermijd combinatie met krachtige CYP3A4-remmers; nilotinib is substraat voor CYP3A4 en P-gp.
Tasigna FDA label	nilotinib + 3A4- remmers	Avoid the concomitant use of strong CYP3A4 inhibitors. Should treatment with any of these agents be required, it is recommended that therapy with Tasigna be interrupted. If patients must be co-administered a strong CYP3A4 inhibitor, based on pharmacokinetic studies, consider a dose reduction to 300 mg once daily in patients with resistant or intolerant Ph+ CML or to 200 mg once daily in patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP. However, there are no clinical data with this dose adjustment in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors. If the strong inhibitor is discontinued, a washout period should be allowed before the Tasigna dose is adjusted upward to the indicated dose. Close monitoring for prolongation of the QT interval is indicated for patients who cannot avoid strong CYP3A4 inhibitors.

Opmerkingen

Pubmed maart 2011: geen aanvullende informatie.

Nilotinib

Werkgroep Interacties oncologische middelen 2008: monitoren op bijwerkingen is geen optie. Je ziet mogelijk meer hypertensie, maar verder weinig toxiciteit/restverschijnselen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Pazopanib + CYP3A4-remmers

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Votrient	pazopanib + ketoconazol	toename AUC pazopanib met 66% en Cmax met 45% Regime: pazopanib 400 mg/dag en ketoconazol 400 mg/dag gedurende 5 dagen tov alleen pazopanib 400 mg/dag gedurende 7 dagen. Farmacokinetische parametervergelijkingen: - pazopanib 800 mg/dag: Cmax pazopanib 27.5-58.1 µg/ml en AUC 48.7-1.040 µg*u/ml - pazopanib 400 mg dag + ketoconazol 400 mg/dag: Cmax pazopanib 59.2 µg/ml en AUC 1.300 µg*u/ml; icm een sterke CYP3A4- en P-gp-remmer zal pazopanib 400 mg/dag meestal resulteren in een systemische blootstelling, vergelijkbaar met 800 mg/dag.	2A
Votrient - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation 24-09-2012. www.ema.europa.eu . Geraadpleegd 26-10-2012	pazopanib + ketoconazol	pharmacokinetic study VEG113971: results suggest that the co-administration of ketoconazole 400 mg and pazopanib 400 mg daily resulted in an increase in AUC(0-24) of 66% and Cmax of 45%, relative to the administration of pazopanib alone 400 mg. There were a relative higher proportion of patients reporting drug-related adverse events during concomitant ketoconazole (13/21) more than during treatment with pazopanib alone (8/21).	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Votrient	pazopanib + CYP3A4-remmer pazopanib + ketoconazol	vermijd combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Als dit niet kan: verlaag de dosering pazopanib tot 400 mg/dag en monitor bijwerkingen. Overweeg verdere dosisreductie bij mogelijke geneesmiddel-gerelateerde bijwerkingen. hyperglykemie gemeld bij combinatie met ketoconazol. Fabrikant: geen aanvullende info gevonden over reden van optreden van hyperglykemie bij combinatie. Wordt als bijwerking beschreven, maar de ratio erachter is niet bekend.
EPAR Votrient 8 juli 2010 → GIC aug 2012: de EPAR is niet bijgewerkt met de nieuwe info uit het SPC. Er is wel een aanvulling: zie 'Procedural steps taken and scientific information after the authorisation'	pazopanib + ketoconazol	p.28: toename AUC pazopanib 120% en Cmax 50% en t _{1/2} verlengd met 180% na gelijktijdig toedienen 400 µg pazopanib in <u>oogdruppel</u> en ketoconazol → Werkgroep Oncolytica Interacties 20-7-2011: geen conclusie te trekken. Met oculair gebruik omzeil je presystemische eliminatie. De fabrikant neemt 2 erg grote stappen: systemische blootstelling na orale toediening wordt geschat obv de Tmax na oculaire toediening en het effect van 400 µg pazopanib oculair wordt vergeleken met dat van 800 mg oraal.
Amerikaanse prod info Votrient http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022465lbl.pdf geraadpleegd feb.2011	pazopanib + CYP3A4-remmer	If coadministration of a strong CYP3A4 inhibitor is warranted, reduce the dose of VOTRIENT to 400 mg. Further dose reductions maybe needed if adverse effects occur during therapy. This dose is predicted to adjust the pazopanib AUC to the range observed without inhibitors. However, there are no clinical data with this dose adjustment in patients receiving strong CYP3A4 inhibitors.

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Axitinib/Crizotinib + CYP3A4-remmers

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Pithavala YK. Invest New Drugs 2012;30:273-81.	axitinib + ketoconazol	toename AUC axitinib 124% en Cmax 50.4% Regime: axitinib 5 mg op dag 1 (n=31) of ketoconazol 400 mg/dag op dag 1-7 en axitinib 5 mg op dag 4 (n=28); randomized two-way crossover studie met vrijwilligers	3A
SPC Inlyta	axitinib + ketoconazol	toename AUC axitinib 2x en Cmax 1.5x door ketoconazol Regime: ketoconazol 400 mg/dag gedurende 7 dagen en axitinib 5 mg 1-malig.	2A
SPC + EPAR Xalkori	crizotinib + ketoconazol	toename crizotinib AUC _{inf} 3.2x en Cmax 1.4x Regime: crizotinib 150 mg 1-malig, met of zonder ketoconazol 200 mg 2dd. Grootte effect op steady-state crizotinib exposure is niet bepaald.	2A
Xu H ea. Eur J Clin Pharmacol 2015 71:1441-9. DOI 10.1007/s00228-015-1945-5	crizotinib + ketoconazol	crizotinib vs crizotinib + ketoconazol: AUC 1260 vs 3986 ng*hr/ml Cmax 65540 vs 94470 ng/ml Regime: ketoconazol 200 mg 2dd dag 1-16, crizotinib 150 mg 1x op dag 4; 15 vrijwilligers	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Inlyta	axitinib + CYP3A4-remmers	bij voorkeur sterke CYP3A4/5-remmers vermijden. Als dit niet kan wordt halvering van de dosering axitinib aanbevolen (aanvangsdosering verlagen naar 2 mg 2dd). Er bestaat geen specifieke behandeling voor overdosering van axitinib. In een gecontroleerd klinisch onderzoek met axitinib voor de behandeling van patiënten met RCC kreeg één patiënt per ongeluk een dosis van 20 mg 2dd gedurende vier dagen. Deze patiënt kreeg last van duizeligheid. In een klinisch onderzoek naar de juiste dosering met axitinib kregen proefpersonen die aanvangsdoses kregen van 10 mg 2dd of 20 mg 2dd last van bijwerkingen, oa hypertensie, insulten geassocieerd met hypertensie en haemoptysis met fatale afloop.
FDA Oncologic Drugs Advisory Committee Briefing Document (NDA 202324) www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM301423.pdf .	axitinib	p. 93: casus in een first-in-human clinical dose-finding study: levertoxiciteit (ALT 12x ULN, bilirubine 2.3 x ULN) bij man met colorectaal kanker op axitinib 20 mg 2dd gedurende 37 dagen (= 4x MTD). Na staken axitinib verdwenen klachten. De exposure in bloed was ong. 10x hoger vergeleken met die van personen op 5 mg 2dd. p. 94: Safety Conclusions: het doseringsregime (start 5 mg 2dd, vervolgens stapsgewijs aanpassen op basis van tolerantie en bloeddruk) wordt als veilig beschouwd. Adverse events were consistent with the expected mechanism of action and were generally clinically manageable through the use of dosing interruptions, dose reductions, and/or standard medical management.

SPC Xalkori + Xalkori Prescribing Information USA.	crizotinib + 3A4-remmers	vermijd combinatie met sterke CYP3A4-remmers, en voorzichtig bij matige remmers.
	crizotinib	normale dosering is 250 mg 2dd; bij hematotoxiciteit graad 4 onderbreken en herstart met 200 mg 2dd. Bij terugkeer toxiciteit opnieuw onderbreken tot herstel (graad ≤ 2) en wederom herstarten met 250 mg 1dd. Permanent staken igv wederom terugkeer van graad 4 toxiciteit. Bij non-hematotoxiciteit (oa stijging ALAT/ASAT graad 3-4, QTc-verlenging graad 3) onderbreken en herstart met 200 mg 2dd. Bij pneumonitis, QTc-verlenging graad 4, stijging ALAT/ASAT icm bilirubinstijging graad 2-4 permanent staken.

Opmerkingen

Axitinib

Werkgroep Interacties Oncologische middelen: advies bij axitinib algemeen houden ('wees bedacht op hogere spiegel'). Advies fabrikant niet overnemen ('bij combinatie aanvangsdosering verlagen naar 2 mg 2dd'), want hoe doe je dat als je al axitinib gebruikt, dan kun je toch geen aanvangsdosering verlagen?

Stockley, Hansten, PubMed: --

Crizotinib

Werkgroep Interacties Oncologische middelen: actie ja, zeker omdat ook QTc-verlenging is gezien.

PubMed: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Dabrafenib/Regorafenib + CYP3A4-remmers

F

hydroxydabrafenib, desmethyldabrafenib: actieve metabolieten

carboxydabrafenib: inactieve metaboliet

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Tafinlar, Finlee	dabrafenib + ketoconazol	dabrafenib: toename AUC 1.7x, Cmax 1.3x hydroxydabrafenib: toename AUC 1.8x desmethyldabrafenib: toename AUC 1.7x carboxydabrafenib: afname AUC met 16%. Regime: dabrafenib 75 mg 2dd, ketoconazol 400 mg 1dd.	2A
SPC Stivarga + EPAR	regorafenib + ketoconazol	regorafenib: toename AUC met 33% en Cmax 40% actieve metaboliet M-2 (N-oxide): afname AUC 94% en Cmax 97% actieve metaboliet M-5 (N-oxide en N-demethyl): afname AUC met 93% en Cmax 93% Regime: ketoconazol 400 mg gedurende 18 dagen, en regorafenib 160 mg 1x op dag 5; 24 patiënten.	2A
Stivarga prescribing Information USA. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203085lbl.pdf . Geraadpleegd 26-10-2012	regorafenib + ketoconazol	toename AUC regorafenib met 33% en afname AUC M-2 en M-5 met 93%. Regime: ketoconazol 400 mg/dag gedurende 18 dagen, regorafenib 160 mg op dag 5 bij 18 vrijwilligers.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Tafinlar, Finlee EPAR Tafinlar	dabrafenib + CYP3A4-remmers	Voorzichtigheid geboden bij combinatie met sterke remmers. Overweeg een alternatief. EPAR p. 40: Due to the small increase in exposure at an increase in dose at the highest tested doses, a maximum tolerated dose (MTD) was not reached in the dose-escalation study as dose escalation was stopped at 300 mg BID.
Tafinlar Prescribing Information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf geraadpleegd 10-12-2013	dabrafenib + CYP3A4-remmers	Substitution of strong inhibitors of CYP3A4 or CYP2C8 is recommended during treatment with TAFINLAR. If concomitant use of strong inhibitors of CYP3A4 or CYP2C8 is unavoidable, monitor patients closely for adverse reactions when taking strong inhibitors.
SPC Stivarga	regorafenib + CYP3A4-remmers	vermijd sterke remmers van CYP3A4-activiteit; de invloed van deze stoffen op de blootstelling aan regorafenib en de metabolieten is niet bij steady-state onderzocht.
Stivarga prescribing Information USA.	regorafenib + CYP3A4-remmers	vermijd combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en UGT1A9. De metabolieten M-2 (N-oxide) en M-5 (N-oxide en N-desmethyl) zijn farmacologisch even actief als regorafenib.

EPAR Stivarga	regorafenib dose response studies	Phase I 11650 dose escalation study: conducted in patients, doses ranging from 10 mg to 220 mg 1dd were administered according to a 3 weeks on/1 week off schedule in repeated cycles of 4 weeks. The MTD was 160 mg 1dd. Pharmacokinetic analysis revealed a similar exposure at steady state for the parent compound regorafenib and the 2 pharmacologically active metabolites M-2 and M-5 at the MTD. Phase I study 11651: regorafenib administered orally once daily in a continuous regimen, a total of 84 patients were included, 38 patients in the dose escalation cohort, and 20 and 26 patients in two dose expansion cohorts in hepatocellular carcinoma (HCC) and non-small cell lung cancer (NSCLC), respectively. The MTD on the continuous dosing schedule was 100 mg once daily. → Proposed dosing regimen of 160 mg 1dd on a 3 weeks on/1 week off schedule in patients with metastatic CRC has been selected on the basis of nonclinical data and clinical efficacy and safety observed in the phase I dose escalation 11650 study.
ClinicalTrials.gov. www.clinicaltrials.gov./ct2/show/results/NCT01318265?term=regorafenib+and+drug+interaction&rank=2 Geraadpleegd 14-11-2014.	regorafenib + ketoconazol	studie NCT01318265 This study has been completed. No Study Results Posted Last updated: October 31, 2014

Opmerkingen

Dabrafenib

Werkgroep Interacties Oncologische middelen: dabrafenib wordt in alle melanoomcentra voorgeschreven, daarom actie Ja.

PubMed, Stockley, Hansten: geen gegevens.

Dabrafenib wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en CYP3A4. De actieve metabolieten hydroxydabrafenib en desmethyl-dabrafenib zijn substraat voor CYP3A4. MicroMedex: mean metabolite-to-parent AUC ratio for hydroxydabrafenib was 0.9; for dexamethyl-dabrafenib 0.7; for carboxydabrafenib 11.

Regorafenib

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 8-1-14: regorafenib wordt in alle melanoomcentra voorgeschreven, behoorlijk toxisch (uitgesproken hand-foot-syndroom); actie dosisverlaging als bij hand-foot-syndroom (verlagen van 160 mg 1dd naar 80-120 mg 1dd).

PubMed nov 2013: regorafenib + de diverse CYP3A4-remmers/di: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Ruxolitinib/Ceritinib + CYP3A4-remmers

G

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Shi JG. J Clin Pharmacol 2012;52:809-18. AUCe: maat voor farmacodynamisch effect, gemeten als remming van IL6-gestimuleerde STAT3- fosforylering in vol bloed (Signal Transducers and Activators of Transcription)	ruxolitinib + ketoconazol	toename AUC ruxolitinib 91%, Cmax 32% en t _{1/2} van 3.5 naar 5.6 uur (met 60%) toename AUCe van 421 naar 833 %remming*h (2x) Regime: ruxolitinib 10 mg op dag 1 en 5, ketoconazol 200 mg 2dd op dag 2-5 bij 16 vrijwilligers. Auteurs: initiële dosis moet met 50% worden verlaagd	3A
	ruxolitinib + erytromycine	toename AUC ruxolitinib 27%, Cmax 8% en t _{1/2} van 4.1 naar 4.5 uur (met 10%) afname AUCe van 952 naar 747 %remming*h (20%) unlikely to be clinically important, valt binnen normale variabiliteit assay Regime: ruxolitinib 10 mg op dag 1 en 5, erytro- mycine 500 mg 2dd op dag 2-5 bij 14 vrijwilligers. Auteurs: verlagen initiële dosis is niet nodig.	3A
SPC + EPAR Jakavi	ruxolitinib + ketoconazol	toename ruxolitinib AUC 91%, Cmax 33%, t _{1/2} van 3.7 naar 6.0 uur door ketoconazol. → = Shi 2012. Regime: ruxolitinib 10 mg 1x, ketoconazol (geen dosering, ook niet in EPAR); gezonde personen. Dosis ruxolitinib halveren.	2A
	ruxolitinib + erytromycine	toename ruxolitinib AUC 27%, Cmax 8% door erytromycine. → = Shi 2012 Regime: ruxolitinib 10 mg 1x, erytromycine 500 mg 2dd gedurende vier dagen; gezonde personen. Geen dosisaanpassing nodig.	
Jakavi prescribing information USA. www.incyte.com/products/us/pi_jakafi.pdf geraadpleegd 29-10-2012	ruxolitinib + ketoconazol	→ GIC: als bij Shi 2012. Regime: ketoconazol 200 mg 2dd gedurende 4 dagen, dan ruxolitinib 10 mg 1-malig bij vrijwilligers. The change in the pharmacodynamic marker, pSTAT3 inhibition was consistent with the corresponding exposure information.	2A
	+ erytromycine	→ GIC: als bij Shi 2012.	2A
SPC Zykadia + EPAR	ceritinib + ketoconazol	toename AUC ceritinib 2.9x en Cmax 1.2x Regime: ketoconazol 200 mg 2dd gedurende 14 dagen en ceritinib 450 mg 1-malig bij 19 vrijwilligers.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Jakavi	ruxolitinib + CYP3A4-remmers ('sterk')	Verlaag eenheidsdosis met ong. 50%, tweemaal daags toe te dienen. bij combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Controleer (bv. 2x per week) op cytopenieën en titreer de dosering op geleide van de veiligheid en de werkzaamheid.
	CYP3A4-remmers ('matig/licht')	Geen dosisaanpassing aanbevolen bij combinatie met lichte of matige CYP3A4-remmers. Controleer op cytopenieën bij start met een matige CYP3A4-remmer.
	CYP2C9 en CYP3A4-remmers	Overweeg een 50% dosisverlaging bij combinatie met 2-voudige remmers van CYP2C9 en CYP3A4, dit op basis van gegevens uit in silico modellen.
Jakavi prescribing information USA.	ruxolitinib + CYP3A4-remmer	startdosering bij combinatie met een sterke CYP3A4-remmer: bij trombocytenaantal $\geq 100 \times 10^9/l$: 10 mg 2x per dag; bij trombocytenaantal kleiner dan $100 \times 10^9/l$: combinatie vermijden.
SPC Zykadia	ceritinib + CYP3A4-remmers	dosis ceritinib met ong. 1/3 verlagen (afroonden op een veelvoud van 150 mg; gebaseerd op steady-state-AUC voorspeld met simulaties) als combinatie met sterke CYP3A4-remmers niet kan worden vermeden. Als deze dosering goed wordt verdragen, dosering weer verhogen met zorgvuldige monitoring. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen: dit laatste stuk van het advies niet overnemen, gaat te ver.
EPAR	ceritinib	In vitro studies demonstrated that CYP3A was the major enzyme involved in the metabolic clearance of ceritinib. p.28: Hepatic microsomal oxidative metabolism of ceritinib was primarily mediated by CYP3A, as selective inhibition of CYP3A by ketoconazole and azamulin produced maximum inhibition (>90%) of the metabolite rate formation, while inhibition of other CYPs tested produced maximum inhibitions ranging from 10-22%. The recombinant human CYP enzymes found capable of metabolizing ceritinib were CYP3A4 and CYP1B1. Since CYP1B1 is not endogenously expressed in human liver under normal conditions, CYP3A4 is expected to contribute to the majority of hepatic oxidative clearance of ceritinib in humans (R0900839). Thus, due to the major involvement of CYP3A4 in the hepatic oxidative metabolic clearance of ceritinib, there is a potential for drug-drug interactions with co-medications that are CYP3A inhibitors. p. 49: Ceritinib demonstrated non-linear PK in patients over time with lower apparent clearance at steady state after daily oral dosing at MTD of 750 mg than after a single oral dose. Highest dose investigated in the dose-escalation study was 750 mg; thus PK above this dose is not known.
MTD = maximum tolerated dose		

Opmerkingen

Ruxolitinib

Werkgroep Interacties met Oncologische middelen: ruxolitinib wordt 'breed' voorgeschreven, behoorlijk toxisch (anemie); actie dosisverlaging conform SPC (overweeg halvering).

Stockley, Hansten, PubMed nov. 2013: Shi 2012 (zie tabel), verder niets.

Wordt voor meer dan 50% gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2C9 en UGT1A9 (vgl Hansten alleen door 3A4). De 2 actieve metabolieten dragen samen bij voor ong. 18% aan de totale farmacologische activiteit. De 2 actieve metabolieten hebben 1/5 en 1/2 van de activiteit van ruxolitinib; in plasma vertegenwoordigen zij 25% en 11% van de AUC onveranderd ruxolitinib.

Ceritinib

PubMed-search 27-1-2016: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Cobimetinib/Midostaurine + CYP3A4-remmers

H

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Cotellic	cobimetinib + itraconazol	toename AUC cobimetinib 7x bij combinatie met itraconazol bij vrijwilligers. Bij patiënten kan de mate van interactie mogelijk lager zijn.	1A
Amerikaanse productinformatie Cotellic http://www.gene.com/download/pdf/cotellic_prescribing.pdf f geraadpleegd 11-12-2015	cobimetinib + itraconazol	toename AUC cobimetinib 6.7x en Cmax 3.2x. Regime: itraconazol 200 mg/dag gedurende 14 dagen, cobimetinib 10 mg 1-malig; 15 vrijwilligers Vermijd combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Simulations showed that predicted steady - state concentrations of cobimetinib at a reduced dose of 20 mg administered concurrently with short - term (less than 14 days) treatment of a moderate CYP3A inhibitor were similar to observed steady - state concentrations of cobimetinib at the 60 mg dose alone.	2A
Dutreix C. Cancer Chemother Pharmacol 2013;72:1223-34. doi: 10.1007/s00280-013-2287-6. CGP62221 en CGP52421: actieve metabolieten	midostaurine + ketoconazol	- midostaurine: toename AUC _{0-inf} 10x en AUC _{0-last} 6.1x, Cmax 1.8x, t _{1/2} 23→90h - CGP62221: toename AUC _{0-inf} 3.5x, AUC _{0-last} ongewijzigd, afname Cmax met 42%, t _{1/2} 36→142h - CGP52421: toename AUC _{0-last} 1.2x, afname Cmax met 51% Regime: ketoconazol 400 mg/dag of placebo 10 dagen, midostaurine 50 mg 1x op dag 6; 2x18 vrijwilligers.	3A
SPC Rydapt GIC: studie met itraconazol niet in pubmed, wel in clinicaltrials.gov	midostaurine + ketoconazol itraconazol	ketoconazol: getallen uit Dutreix 2013. itraconazol: bij steady-state midostaurine (50 mg 2dd gedurende 21 dagen) in subset van patiënten (n = 7) midostaurine: toename C _{min} (steady-state-blootstelling) 2,09x; CGP52421 toename C _{min} 1,3x; CGP62221 geen significant effect op blootstelling.	2A
Rydapt Prescribing Information FDA www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/207997s000lbl.pdf Grp 7-12-17	midostaurine + itraconazol	coadministration of itraconazole (100 mg 2dd on days 22-28 for 13 doses) with multiple doses of RYDAPT (100 mg 2dd on Days 1 to 2 and 50 mg 2dd on Days 3 to 28) increased Day 28 Cmin concentrations of midostaurin by 2.1-fold, CGP62221 by 1.2-fold, and CGP52421 by 1.3-fold compared to the respective Day 21 Cmin concentrations with RYDAPT alone.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Cotellic	cobimetinib + CYP3A4-remmers	Vermijd combinatie met sterke CYP3A-remmers. Voor sterke CYP3A-remmers die kortdurend worden gebruikt (≤7 dagen) kan overwogen worden cobimetinib te onderbreken tijdens het gebruik van de remmer. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen: dit laatste stuk van het advies niet overnemen, ≤7 dagen komt (vrijwel) niet voor; niet combineren. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met matige CYP3A-remmers.

EPAR	cobimetinib	p.55-6: The applicant did not submit dedicated dose response studies. The single-agent MEK4592g study (a Phase I Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Cobimetinib Administered Orally Daily to Subjects with Solid Tumors) established the maximum tolerated dose (MTD) of cobimetinib at 100 mg daily when delivered on a 14/14 schedule and 60 mg daily when delivered on a 21/7 schedule. Exposures (as measured by Cmax and AUC parameters) increased proportionally with dose up to a dose of 100 mg QD and supported the use of either the 14/14 or the 21/7 regimen. Study NO25395 (BRIM7) determined the MTD and the recommended Phase 3 dose and schedule of the combination as vemurafenib 960 mg BID and cobimetinib 60 mg daily 21/7. At that dose and schedule of the combination, both drugs were delivered at their respective single agent MTDs and at the highest dose of both agents delivered concurrently. Furthermore, the 21/7 dosing schedule allowed for a more prolonged exposure of cobimetinib during a treatment cycle.
SPC Rydapt EPAR	midostaurine+ CYP3A4- remmers	voorzichtigbij combinatie; monitor toxiciteit* gerelateerd aan midostaurine * longinfiltraat, hematologische toxiciteit, QTc. p.71 MTD bij AML niet vastgesteld, bij 225-300 mg/dag toename graad 3 gastro-intestinale toxiciteit. → Hematoloog: geeft veel diarree. GIC: vreemd dat SPC dat niet benoemt bij monitoren.
NCT00045942. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00045942?term=midostaurin+and+itraconazole&rank=1 . Grpl 7-12-17	midostaurine + itraconazol	studie NCT00045942, diverse studiegroepen, waaronder: -FLT3 Mutated or Wild Type PKC+Itraconazole (E2): Within a cycle of 28 days, participants received a loading dose of PKC412 100 mg bid on days 1-2, followed by PKC412 50 mg bid for 3 weeks from days 3-21. On day 22, itraconazole 100 mg bid was added to the treatment regimen. The combinations of PKC412 and Itraconazole continued until disease progression, unacceptable toxicity, or withdrawal of consent. GIC: doorklikken vanuit clinicaltrials.gov naar novartis www.novctrd.com voor resultaten lukt niet.
Gu H. Drug Metab Dispos 2017 Nov 8. pii: dmd.117.078006. [Epub ahead of print] doi: 10.1124/dmd.117.078006.	midostaurine + ketoconazol	Simultaneous PBPK modeling of parent and active metabolites to investigate CYP3A4 drug-drug interaction potential, by incorporating data from in vitro, preclinical, and clinical pharmacokinetic studies in healthy volunteers and in patients. The model reasonably predicted changes in midostaurin exposure after single-dose administration with ketoconazole (5.8x predicted vs 6.1x observed increase).

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 15-3-23: (dosis)adviezen uit protocollen (zoals HOVON) niet overnemen, een studieprotocol gaat in praktijk altijd voor een interactie-advies. In studieverband worden specifieke doseringsadviezen gegeven, controleer hiervoor het protocol.

Aanleiding was een verzoek vanuit de praktijk voor een meer concreet advies voor midostaurine + azolen obv HOVON156-protocol: Midostaurine: In case of comedication with strong CYP3A4 inhibitors additional ECGs have to be performed before start of comedication as well as on day 5; In case of QTcF interval increase, dose of midostaurin should be adapted according to appendix K3 and K4.

PubMed: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Bosutinib/Neratinib + CYP3A4-remmers

I

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Abbas R. Clin Ther 2012;34:2011-9. * Abbas R Cancer Chemother Pharmacol 2012;69:221-7.	bosutinib + ketoconazol	bosutinib vs bosutinib+ketoconazol AUC 2960 vs 23000 ng.h/ml Cmax 141 vs 426 ng/ml Regime: bosutinib 600 mg 1-malig op dag 1, ketoconazol 400 mg/dag op dag -1 t/m dag 4 bij 12 vrijwilligers. → GIC: getallen voor alleen bosutinib komen uit andere studie*.	3A
Abbas R. J Clin Pharmacol 2011;51:1721-7.	bosutinib + ketoconazol	toename AUC bosutinib 8.6x en Cmax 5.2x; t1/2 van 46 naar 69h; Regime: bosutinib 100 mg op dag 1, ketoconazol 400 mg/dag op dag -1 t/m dag 4 bij 24 vrijwilligers; 2-period crossover study met 13 dagen washout	3A
SPC Bosulif	bosutinib + ketoconazol	toename AUC bosutinib 8.6x en Cmax 5.2x Regime: bosutinib 100 mg 1-malig en ketoconazol 400 mg/dag gedurende 5 dagen bij 24 vrijwilligers 2-period crossover study met 13 dagen washout. → Getallen komen overeen met Abbas 2011	2A
Abbas R. Br J Clin Pharmacol 2011;71:522-7	neratinib + ketoconazol	↑ Cmax neratinib 3.2x, ↑ AUC 4.8x, ↓ Cl/F 75%, t1/2 van 11.7 naar 18h. Regime: neratinib 240 mg eenmalig op dag 1, al dan niet icm ketoconazol 400 mg gedurende 5 dagen (12h voor inname neratinib en op dag 1 t/m 4); studie onder 24 gezonde personen.	3A
Hug B. Clin Cancer Res 2010;16:4016-23	neratinib + ketoconazol	neratinib: ↑ Cmax 2.4x, ↑ AUC 3x M3 metaboliet: ↓ AUC met 90% (7% → 0.7%). M7 metaboliet neratinib: ↑ AUC 1.4x (9% → 13%). Geen relevante verlenging QTc-interval. Regime: neratinib 240 mg eenmalig of placebo op dag 0, al dan niet gecombineerd met ketoconazol 400 mg 1 dd op dag 1 t/m 3; studie onder 60 gezonde personen. Primaire eindpunt studie was QTc tijd tov baseline.	3A
SPC + EPAR Nerlynx	neratinib + ketoconazol	getallen uit Abbas 2011. ↑ Cmax neratinib 3.2x, ↑ AUC 4.8x, ↓ Cl/F 4x, t1/2 van 12 naar 18h na combinatie met ketoconazol.	2A
EPAR Nerlynx	neratinib + ketoconazol	getallen uit Hug 2010. neratinib: ↑ Cmax 2.4x, AUC 3x door ketoconazol. M3 metaboliet neratinib: ↓ Cmax 3x, ↓ AUC 3x. M7 metaboliet neratinib: ↑ Cmax 3.7x, AUC 4.3x. Geen relevante verlenging QTc-interval. → GIC: getallen M3 en M7 verschillen met Hug 2010.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Bosulif	bosutinib + CYP3A-remm.	combinatie met krachtige CYP3A-remmers vermijden. Als een CYP3A-remmer nodig is, overweeg onderbreking van behandeling met bosutinib of dosisverlaging van bosutinib (maar geeft geen advies voor dosisverlaging).
EPAR Bosulif		p. 18: in-vitro CYP3A4 is the predominant enzyme capable of metabolizing bosutinib. No metabolism of bosutinib was observed with CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, or 3A5.
FMO: Flavin-containing monooxygenase		In human kidney microsomes the metabolite M6 was the major metabolite found and this metabolite was formed by FMO enzymes. However, FMOs contributed minimally to the formation of M6 in human liver microsomes. The metabolite M2 (as a circulating metabolite in human plasma) can be formed by both intestinal and hepatic UGTs.

Bosulif prod.info USA www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203341lbl.pdf. geraadpleegd 2-2-2024	bosutinib + CYP3A-remm.	zelfde informatie als SPC, vermijd.
SPC Nerlynx	neratinib + CYP3A4-remmers	combinatie met sterke CYP3A4-/Pgp-remmers vermijden.
SPC Nerlynx, rubriek overdosering	neratinib	de frequentie en ernst van maag-darmstelselaandoeningen (diarree, abdominale pijn, nausea en braken) leken dosisgerelateerd in een dosisescalatieonderzoek met een enkelvoudige dosis neratinib tot 800 mg. Enkelvoudige doses neratinib hoger dan 800 mg zijn in de klinische onderzoeken niet toegediend.

Opmerkingen

Bosutinib

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 2014: opwaarderen naar actie Ja.

PubMed 16-2-18: geen hits met andere 3A4-remmers

Hansten, Stockley: geen informatie

Neratinib

Werkgroep Interacties oncologische middelen 10-4-19: neratinib koppelen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Brigatinib/Encorafenib + CYP3A4-remmers

J

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tugnait M. Clin Pharmacol Drug Dev 2020;9:214-223. doi: 10.1002/cpdd.723.	brigatinib + itraconazol	↑brigatinib AUC _{0-inf} 2x. en C _{max} 1.2x; t _{1/2} 30→44 h; Regime: brigatinib 90 mg 1-malig, alleen of op dag 4 van 9 dagen itraconazol 200 mg 2dd; 20 vrijwilligers. Auteurs: if concomitant use of a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, the results of this study support a dose reduction of brigatinib by appr. 50%.	3A
SPC + EPAR Alunbrig	brigatinib + itraconazol	↑ C _{max} brigatinib 1.2x, AUC 2x Regime: itraconazol 200 mg 2dd op dag 17-25 en brigatinib 90 mg op dag 1 en dag 21; vrijwilligers. = Tugnait 2020.	2A
Hahn E. Clin Transl Sci 2023;16:2675-86.	encorafenib + posaconazol	↑AUC _{inf} encorafenib 2.83x en C _{max} 1.68x, t _{1/2} 4.3→7.3h; ↓schijnbare Cl 26.0→9.2 L/h. There were no serious adverse events (AEs), or discontinuations due to AEs. The most frequently reported treatment-related AEs were erythema (n = 14; 88%) and headache (n = 11; 69%). Regime: posaconazol 400 mg 2dd ged. 9 dagen, encorafenib 50 mg 1-malig op dag 7; studie met 16 gezonde vrijwilligers. Conclusie: the results of this study indicate that co- administration of encorafenib with strong CYP3A4 inhibitors should be avoided.	3B
SPC + EPAR Braftovi	encorafenib + posaconazol	↑AUC encorafenib 3x en C _{max} 1.68x bij vrijwilligers na 50 mg 1-malig encorafenib → = Hahn 2023; op modellen gebaseerde voorspellingen wijzen erop dat het effect van posaconazol na herhaalde toedieningen vergelijkbaar zou kunnen zijn voor AUC (3-voudige toename) en iets groter voor C _{max} (2,7- voudige toename). p.150: The higher encorafenib exposure resulted in more treatment emergent AEs.	2B

Overig	Stof	Effect
SPC Alunbrig	brigatinib + sterke CYP3A4- remmers	combinatie met krachtige CYP3A-remmers vermijden. Als dit niet kan: dosering brigatinib verlagen met 50% (180 mg → 90 mg of 90 mg → 60 mg).
	brigatinib + matige CYP3A4- remmers	matige CYP3A-remmers kunnen de AUC van brigatinib met circa 40% doen stijgen obv simulaties van een PBPK model. Dosisaanpassing is niet nodig, wel monitoren.
EPAR Alunbrig	brigatinib	p. 51 tabel 20 studie naar MTD 'ongoing'
SPC Braftovi	encorafenib + CYP3A4- remmers	↑AUC encorafenib 5x door ketoconazol volgens op modellen gebaseerde voorspellingen. Vermijd combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Voorzichtigheid bij combinatie met matige CYP3A4-remmers,
EPAR Braftovi p.51	encorafenib	CYP3A4 is the major enzyme contributing to total oxidative clearance of encorafenib in human liver microsomes (83.3%), followed by CYP2C19 and CYP2D6 (16.0% resp. 0.71%), with CYP2C19 being the major contributor (70%) to the oxidative metabolism of AR0049272.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 10-4-19: brigatinib, encorafenib koppelen.
PubMed search januari 2019: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Lorlatinib/Entrectinib/Larotrectinib + CYP3A4-remmers

K

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Patel M. Invest New Drugs 2020;38:131-9. https://doi.org/10.1007/s10637-019-00872-7	lorlatinib + itraconazol	↑ AUC lorlatinib 1.4x, Cmax 1.24x Regime: itraconazol 200 mg/dag op dag 1-11, lorlatinib 100 mg op dag 5; studie met 12 vrijwilligers. Auteurs: the absolute magnitude of the increased exposure was modest, which supports the involvement of metabolic pathways other than CYP3A in the overall metabolism of lorlatinib. Bij combinatie met sterke CYP3A4-remmer: start met lorlatinib 75 mg/dag	3A
SPC/EPAR Lorviqua	lorlatinib + itraconazol	Zelfde getallen als Patel 2020. ↑ AUC lorlatinib 1,4x en Cmax 1,2x Regime: itraconazol 200 mg/dag 5 dagen en lorlatinib 100 mg 1-malig; vrijwilligers	2A
SPC/EPAR Rozlytrek	entrectinib + itraconazol	↑AUC entrectinib 7x en Cmax 2.7x door itraconazol. Regime: niet gegeven (vrijwilligers/patient/dosis), noemt alleen single dose entrectinib.	1A
SPC/EPAR Vitrakvi	larotrectinib + itraconazol	↑ AUC larotrectinib 4.3x en Cmax 2.8x Regime: itraconazol 200 mg 1 dd gedurende 7 dagen en larotrectinib 100 mg 1-malig; gezonde personen	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Lorviqua	lorlatinib + itraconazol	bij combinatie met sterke CYP3A4/5-remmers startdosis lorlatinib verlagen naar 75 mg 1x per dag.
SPC Rozlytrek	entrectinib + CYP3A4-remmers	bij combinatie met krachtige CYP3A4-remmers: dosering verlagen naar 100 mg 1dd; bij combinatie met matige CYP3A4-remmers dosering verlagen naar 200 mg 1dd; verder dient de CYP3A4-remmer max. 14 dagen te worden gebruikt, waarna de oorspronkelijke dosering entrectinib kan worden hervat (indien nodig na een 'wash out'-periode).
	P-gp-remmers	Hoewel een duidelijk effect van P-gp-remmers niet wordt verwacht, is voorzichtigheid geboden → GIC: doen we niets mee.
SPC/EPAR Vitrakvi	larotrectinib + CYP3A4-remmers	bij combinatie met sterke CYP3A4-remmer dosis larotrectinib met 50% verlagen; als de remmer is gestaakt, na 3-5x t1/2 gebruik van larotrectinib hervatten met dosis die voor combinatie met CYP3A4-remmer werd gebruikt.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 30-9-20 & 2-12-20: entrectinib, lorlatinib, larotrectinib koppelen.

Stockley: niet genoemd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Acalabrutinib/Avapritinib + CYP3A4-remmers	L1
---	-----------

ACP-5862 = actieve metaboliet van acalabrutinib

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Calquence	acalabrutinib + itraconazol	↑Cmax acalabrutinib 3.9x en AUC 5.0x; geen groot verschil in t1/2, 3.3 vs 2.5 h. Regime: acalabrutinib, gelijktijdig met itraconazol 200 mg 1dd gedurende 5 dagen; 17 gezonde vrijwilligers.	2A
Zhou D. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2019;8:489-99. doi: 10.1002/psp4.12408. PBPK =physiologically-based pharmacokinetic model	acalabrutinib + CYP3A4-remmers	acalabrutinib is a CYP3A substrate; the PBPK model predicted clinically observed acalabrutinib DDI with itraconazole (4.8-fold vs 5.2-fold observed). An increase of 2- to 3-fold acalabrutinib AUC was predicted for coadministration with moderate CYP3A inhibitors. When both the parent drug and active metabolite (total active components) were considered, the magnitude of the CYP3A DDI was much less significant.	1A
Chen L. Front Pharmacol 2022;13:960186	acalabrutinib + itraconazol voriconazol	PBPK model (multi dose regimen): ↑AUC acalabrutinib 4.2x door voriconazol; 3.6x door itraconazol	0-1A
SPC + EPAR Ayvakyt PBPK: physiologically-based pharmacokinetic modelling GIST: gastro-intestinale stromale tumoren	avapritinib + itraconazol avapritinib + itraconazol, ketoconazol	↑AUC avapritinib 4.2x en Cmax 1.4x door itraconazol Regime: avapritinib 200 mg 1-malig alleen of met itraconazol 200 mg 1dd (200 mg 2dd op dag 1) gedurende 14 dagen; 20 gezonde vrijwilligers p.124: based on PBPK modelling and simulation, the increase in avapritinib AUC in patients with GIST treated with 300 mg/dag is estimated to be 7.5-fold and 3.9-fold at steady state with concomitant use of strong CYP3A inhibitors itraconazole and ketoconazole, respectively. p.69-70: tabel met details.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Calquence	acalabrutinib + CYP3A/P-gp-remmers	- sterke 3A4-remmer: vermijd combinatie of onderbreek acalabrutinib als de remmer kortdurend worden gebruikt (zoals middelen tegen infecties voor max. 7 dagen) → Werkgroep Interacties oncologische middelen: advies 'of onderbreek de behandeling gedurende 7 dagen of minder niet overnemen', gevaar op reshoot - matige remmer: monitor op bijwerkingen
Calquence FDA label	acalabrutinib + CYP3A-remmers	Strong CYP3A4-inhibitor: avoid co-administration. If these inhibitors will be used short-term (such as anti-infectives for up to 7 days), interrupt Calquence. After discontinuation of strong CYP3A inhibitor for at least 24 hours, resume previous dosage of Calquence. - itraconazole increase acalabrutinib Cmax by 3.9-fold and AUC by 5.1-fold in healthy subjects.
SPC + EPAR Ayvakyt	avapritinib + CYP3A4-remmers	-sterke CYP3A4-remmers: vermijden (alle indicaties) -matige CYP3A4-remmer (niet gespecificeerd): als vermijden niet kan, verlaag aanvangsdosis van 300 mg tot 100 mg 1dd (GIST), of van 200 mg tot 50 mg 1dd (ASM); bij ISM vermijden, geen dosisaanpassing (normaal is 25 mg 1dd, enige verlaagde dosisniveau is 25 mg om de dag, lager kan niet) p.124: In vitro studies demonstrated that avapritinib phase I metabolism is predominantly mediated by cytochrome P450 (CYP) 3A4, and to a minor extent by CYP2C9.
Ayvakit FDA label geraadpleegd feb 2024.	avapritinib + CYP3A4-remmers	avoid strong or moderate CYP3A inhibitors. If concomitant use with a moderate CYP3A inhibitor cannot be avoided, the starting dosage of AYVAKIT is as follows

		-GIST: 100 mg orally once daily -AdvSM: 50 mg orally once daily For ISM, avoid concomitant use with strong or moderate CYP3A inhibitors. coadministration of AYVAKIT 300 mg once daily with itraconazole 200 mg once daily is predicted to increase avapritinib AUC by 600% at steady state.
--	--	---

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 17-11-21: acalabrutinib (krachtige CYP3A4-remmers, niet met de matige remmers als fluconazol, isavuconazol) en avapritinib koppelen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Avapritinib: info uit EPAR Ayvakyt

Table 27: Summary of Predicted Geometric Mean C_{max} and AUC ratios for Avapritinib in the Absence and Presence of CYP3A Inhibitors and Inducers in Patients with GIST Following Single (300 mg) and Repeat (300 mg QD for 15 days) Oral Dosing of Avapritinib

Perpetrator	Geometric Mean Ratio			
	Single Dose (300 mg)		Repeat Dose (300 mg QD for 15 days)	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Itraconazole (strong CYP3A inhibitor)	1.24	4.79	3.85	7.45
Ketoconazole (strong CYP3A inhibitor)	1.24	3.52	3.09	3.90
Fluconazole (moderate CYP3A inhibitor)	1.18	2.92	2.39	1.67
Cimetidine (weak CYP3A inhibitor)	1.05	1.19	1.16	1.10
Efavirenz (moderate CYP3A inducer)	0.69	0.31	0.45	0.23

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; CYP3A = cytochrome P450 3A; GIST = gastrointestinal stromal tumor; QD = once daily.

Sources: PBPK DDI Report, Table 1.

Fedratinib/Gilteritinib + CYP3A4-remmers	L2
---	-----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ogasawara K. Cancer Chemother Pharmacol 2020;85:899-906. doi: 10.1007/s00280-020-04067-3.	fedratinib + ketoconazol	fedratinib 50 mg: ↑AUC fedratinib 3.85x en Cmax 1.85x, ↑effectieve t1/2 1.5x; geen wijziging terminale t1/2 fedratinib 300 mg: ↑AUC fedratinib 3.06x en Cmax 1.93x, ↑ effectieve t1/2 1.65x; geen wijziging terminale t1/2 Regime: fedratinib 50 mg 1-malig in cohort 1 en 300 mg 1-malig in cohort 2, alleen en op dag 6 van ketoconazol 200 mg 2dd op dag 1-14; studie met 2 cohorten van elk 7 gezonde mannen. Conclusions: these results serve as the basis for dose reduction when fedratinib is coadministered with strong CYP3A4 inhibitors.	3A
SPC Inrebic PBPK: physiologically based pharmacokinetic model	fedratinib + ketoconazol	↑AUC fedratinib 3x Regime: fedratinib 300 mg 1-malig, ketoconazol 200 mg 2dd; gezonde vrijwilligers = Ogasawara 2020.	2A
	fedratinib + erythromycine	↑AUC fedratinib 1.2x door erytromycine 500 mg 3dd Methode: PBPK-model met fedratinib 400 mg 1dd bij steady state.	1A
Wu F. Cancer Chemother Pharmacol 2020;86:461-73. doi: 10.1007/s00280-020-04131-y.	fedratinib + sterke CYP3A4-remmers	PBPK model simulations indicated that the fedratinib AUC at steady state is about 2-fold when strong CYP3A4 inhibitors are co-administered with repeated doses of fedratinib (or 1.2-fold with moderate CYP3A4 inhibitors). Methods: the PBPK model was constructed in Simcyp® by integrating in vitro and in vivo information and was further parameterized and validated by using clinical PK data. Conclusions: fedratinib dose should be reduced to 200 mg QD when a strong CYP3A4 inhibitor is co-administered and then re-escalated to 400 mg in a stepwise manner as tolerated after the strong CYP3A4 inhibitor is discontinued.	0-1A
James AJ. Clin Pharmacokinet 2020;59:1273-1290. doi: 10.1007/s40262-020-00888-w. + Clin Pharmacokinet 2021 Jul 23.doi: 10.1007/s40262-021-01060-8 (correctie)	gilteritinib + itraconazol	↑AUC gilteritinib 2.2x, ↑Cmax 1.2x. Regime: cohort 1 (n=21) gilteritinib 10 mg eenmalig op dag 1, cohort 2 (n=20) itraconazol 200 mg 2 dd op dag 1 en 1 dd op dag 2-28, gilteritinib 10 mg eenmalig op dag 6, gezonde personen, open-label parallel-groep studie. Auteurs: the 2.2-fold increase supports precautionary use of strong CYP3A4 inhibitors. Use alternative therapies if possible. Caution is also advised when administering gilteritinib, a P-gp substrate, with strong P-gp inhibitors, most of which are also strong CYP3A4 inhibitors.	3A
SPC/EPAR Xospata	gilteritinib + itraconazol	getallen als James 2020. gilteritinib: ↑AUCinf 2.2x en ↑Cmax 1.2x. De blootstelling aan gilteritinib werd bij patiënten met AML ongeveer 1.5x hoger bij combinatie met een sterke CYP3A- en/of P-gp-remmer.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Inrebic	fedratinib + CYP3A4-remmers	-sterke CYP3A4-remmers: als vermijden niet kan dosering fedratinib verlagen naar 200 mg 1dd; na staken CYP3A4-remmer dosering verhogen naar 300 mg 1x per dag gedurende 2 weken, en daarna naar 400 mg 1dd als dat wordt verdragen

		-matige CYP3A4-remmer (erytromycine, diltiazem); monitor bij langdurig gebruik, pas zo nodig dosis aan op grond van bijwerkingen
SPC + EPAR Xospata	gilteritinib + sterke CYP3A4-remmers	overweeg alternatieve geneesmiddelen die de werking van CYP3A en/of P-gp niet sterk remmen. Indien dit niet mogelijk is: monitor patiënten op toxiciteit. Gilteritinib wordt voornamelijk via CYP3A4 gemetaboliseerd. De primaire metabolieten zijn M17 (gevormd via N-dealkylering en oxidatie), M16 en M10 (beide gevormd via N-dealkylering); geen van deze 3 metabolieten overschreed 10% van de totale blootstelling aan het oorspronkelijke middel. EPAR p.42: in vitro, gilteritinib is metabolised by CYP3A4; metabolism by other CYP enzymes (1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A5) was negligible.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 15-3-23: (dosis)adviezen uit protocollen (zoals HOVON) niet overnemen, een studieprotocol gaat in praktijk altijd voor een interactie-advies. In studieverband worden specifieke doseringsadviezen gegeven, controleer hiervoor het protocol.

Aanleiding was een verzoek vanuit de praktijk voor een meer concreet advies voor gilteritinib + azolen obv HOVON156-protocol: Gilteritinib: In case of comedication with strong CYP3A4 inhibitors additional ECGs have to be performed before start of comedication as well as on day 5; In case of QTcF interval increase, dose of gilteritinib should be adapted according to appendix K3 and K4.

Werkgroep Interacties oncologische middelen 17-11-21: fedratinib, gilteritinib koppelen.

Stockley: -

PubMed: verder niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Selpercatinib/Zanubrutinib + CYP3A4-remmers	M
--	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Retsevmo	selpercatinib + itraconazol	selpercatinib: ↑AUC 2.3x en ↑Cmax 1.3x Regime: selpercatinib 160 mg 1x, met itraconazol (multiple-dose steady-state) → GIC: geen details omtrent dosering en duur gebruik itraconazol, patient of vrijwilliger	1A
Tariq B. Leuk Lymphoma 2023;64:329-38.	zanubrutinib + voriconazol	-voriconazol ('sterke remmer'): icm zanubrutinib 80 mg 1dd vergelijkbare AUC tov alleen zanubrutinib 320 mg/dag: 'AUC0-24h geometric least squares mean ratios approaching 1 (0.83 for voriconazole)'; Regime: zanubrutinib 320 mg/dag alleen, of zanubrutinib 80 mg 1dd + voriconazol, of zanubrutinib 80 mg 2dd + fluconazol of diltiazem; 26 patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. Auteurs: results support the USPI dose modifications, which suggest coadministration of zanubrutinib 80mg/day with strong CYP3A inhibitors (and 80mg 2dd with moderate inhibitors → GIC: studie is ook gedaan met matige remmers fluconazol en diltiazem, deze interactie loopt via M 8145).	3A
Mu S. Cancer Chemother Pharm 2020;85:391-9.	zanubrutinib + itraconazol	↑AUC zanubrutinib 3.8x, Cmax 2.6x en t1/2 (2.2→ 4.3h) door itraconazol*. Geen verschil in PK zanubrutinib tussen Asian and non-Asian subjects. Regime: zanubrutinib 20 mg 1-malig op dag 1&6, itraconazol 200 mg 1dd op dag 3-7; studie met 20 vrijwilligers. Auteurs - *t1/2: however, as the terminal elimination phase of zanubrutinib may not have been adequately characterized with the 20-mg dose (due to concentrations being below the limit of quantification beyond 12 h post-dose), the increase in t1/2 following co-administration with itraconazole should be interpreted with caution.	3A
SPC + EPAR Brukinsa	zanubrutinib + itraconazol	↑AUC zanubrutinib 3.8x en Cmax 2.6x → Mu 2020. Regime: geen details omtrent duur gebruik itraconazol, patient of vrijwilliger	1A
SPC + EPAR Brukinsa	zanubrutinib + erytromycine	↑AUC en Cmax zanubrutinib 2x door 'matige remmers' obv PBPK-model (erytromycine 500 mg Q6h)	0-1A
Brukinsa FDA prod.label	zanubrutinib + itraconazol / remmers	observed: ↑AUC zanubrutinib 3.8x, Cmax 2.6x door itraconazol; predicted: ↑AUC 2.8x claritromycine, 4.2x erytromycine	1A
Chen L. Front Pharmacol 2022;13:960186.	zanubrutinib + itraconazol voriconazol	PBPK model (multi dose regimen) ↑AUC zanubrutinib 2.27x door voriconazol; 1.48x door itraconazol.	0-1A
Wang K. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021;10:441-54.	zabrutinib + remmers	PBPK model: model predictions were generally within 1.5-fold of the observed clinical data. The simulations indicated that strong, moderate, and mild CYP3A inhibitors may increase zanubrutinib exposures by approximately four-fold, two- to three-fold, and <1.5-fold, respectively.	0-1A

Overig	Stof	Effect
SPC Retsevmo	selpercatinib + sterke CYP3A4-remmers selpercatinib + P-gp-remmers	verlaag dosering selpercatinib met 50%. Na stopzetten van de CYP3A4-remmer moet de dosering worden verhoogd naar de oorspronkelijk beoogde dosering na 3-5x de halfwaardetijd van de CYP3A4-remmer. In vitro is selpercatinib een substraat voor P-gp en BCRP. Deze transporters lijken echter de absorptie na orale inname van selpercatinib niet te limiteren aangezien de biologische beschikbaarheid na orale inname 73% is en de blootstelling minimaal toegenomen was na gelijktijdige toediening van de P-gp-remmer rifampicine (↑AUC van ong. 6.5% en Cmax 19%).
EPAR Retsevmo	selpercatinib + CYP3A4-remmers	p.52 In silico: CYP3A4 inhibitors (itraconazole, clarithromycin, diltiazem, fluconazole) caused an increase in the single dose AUC of selpercatinib of 2.2- to 3.8-fold (multiple PBPK models using Symcyp platform).
EPAR Retsevmo	selpercatinib	p.29 Selpercatinib was incubated with cloned, expressed human CYP450 enzymes: only CYP3A4 was able to metabolize selpercatinib.
SPC + EPAR Brukinsa Brukinsa FDA prod.label: zelfde advies als SPC	zanubrutinib + CYP3A4-remmers	- sterke CYP3A4-remmers: verlaag naar 80 mg 1dd. - matige CYP3A4-remmers: verlaag naar 80 mg 2dd Controleer op toxiciteit. p.36 BGB-3111 is a substrate of CYP3A4. p.62 Zanubrutinib as a victim of DDI of strong CYP3A4 inhibitor (itraconazole) was investigated in clinical Study BGB-3111-104. The model was used to predict DDI potential with strong, moderate and mild CYP3A4 inhibitors. Ongoing Study BGB-3111-113 will confirm the proposed dose recommendations for Z in the presence of strong (clarithromycin and voriconazole) and moderate (fluconazole and diltiazem) CYP3A inhibitors.
Zhang H. Pharmacol Res Perspect 2021;9:e00870.	zabrutinib (Z)	In vitro study. Phenotyping studies indicate CYP3A is the major CYP isoform responsible for Z metabolism. Z showed mild reversible inhibition with half maximal inhibitory concentration (IC ₅₀) of 4.03, 5.69, and 7.80 μM for CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19, respectively. Data in human hepatocytes disclosed induction potential for CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C enzymes. Transport assays demonstrated that Z is a potential substrate of P-gp. Additionally, Z is neither an inhibitor of P-gp at concentrations up to 10.0 μM nor an inhibitor of BCRP, OATP1B1/3, OAT1/3 at concentrations up to 5.0 μM. The in vitro results were correlated with the available clinical DDIs using basic models and mechanistic static models. Z is not likely to be involved in transporter-mediated DDIs. CYP3A inhibitors and inducers may impact systemic exposure of Z.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-03-23: selpercatinib, zanubrutinib koppelen.

Stockley: -

PubMed: niets op selpercatinib/zanubrutinib and drug interaction

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Pemigatinib/Ponatinib + CYP3A4-remmers

N

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ji T. Eur J Clin Pharmacol 2021;77:1887-97. + Correctie: Eur J Clin Pharmacol 2021;77:1899 (GIC: erratum heeft <u>geen</u> betrekking op itraconazol).	pemigatinib + itraconazol	↑AUC pemigatinib 1.9x en Cmax 1.17x door itra Regime: pemigatinib 4.5 mg 1x op dag 1, itraconazol 200 mg /dag op dag 4-7 (met eten); pemigatinib + itraconazol op dag 8 (fasted state); en itraconazol 200 mg/dag op dag 9-11 (met eten); studie met 18 vrijwilligers.	3A
SPC + EPAR Pemazyre	pemigatinib + itraconazol	getallen & regime uit Ji 2021.	2A
Narasimhan NI. J Clin Pharmacol 2013;53:974–81. metaboliet AP24734 is niet gemeten omdat de spiegels al 3x lager zijn dan die van metaboliet AP24567	ponatinib + ketoconazol	ponatinib: ↑ AUC 1.78x en Cmax van 1.47x; metaboliet AP24567: ↓AUC met 70% en Cmax van 0.568 naar 0.185 ng/ml Regime: ketoconazol 400 mg/dag ged. 5 dagen [dag - 1 t/m dag 4], ponatinib 15 mg 1-malig met/zonder ketocoanzol op dag 1; 22 vrijwilligers; two-period, crossover studie met 14 dagen washout. Auteurs: toename AUC 1.78x, resulteert in (45 mg x 178%) inname van '80.1' mg/dag. Ponatinib 60 mg daily exceeded the maximum tolerated dose in a phase 1 study. Therefore a dose reduction to 30 mg daily (30 mg x 178% = '53.4' mg) is recommended.	3A
SPC Iclusig + EPAR	ponatinib + ketoconazol	getallen komen overeen met Narasimhan 2013. Regime: ponatinib 15 mg 1-malig en ketoconazol 400 mg/dag gedurende 5 dagen; 24 vrijwilligers	2A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Pemazyre	pemigatinib + CYP3A4- remmers	vermijd sterke CYP3A4-remmers; als dit niet kan verlaag de dosis met 1 dosisniveau (13.5 mg 1dd → 9 mg 1dd / 9 mg 1dd → 4.5 mg 1dd)
SPC Iclusig → GIC: SPC geeft nu wel advies voor dosisverlaging.	ponatinib + CYP3A4- remmers overdosering	overweeg verlaging van de startdosis van Iclusig tot 30 mg bij combinatie met sterke CYP3A-remmers. Er zijn incidentele meldingen van onbedoelde overdosering. 165 mg en 540 mg 1-malig bij 2 patiënten gaf geen klinisch significante bijwerkingen. 90 mg/dag gedurende 12 dagen bij een patiënt leidde tot longontsteking, ontstekingsreactie, atriumfibrilleren en asymptomatische, pericardiale effusie. Na onderbreken werd de behandeling hervat met 45 mg/dag.
Amerikaanse productinformatie Iclusig. geraadpleegd feb. 2024.	ponatinib + CYP3A4- remmers	the recommended dose should be reduced to 30 mg once daily
EPAR Iclusig	ponatinib	p. 33: In vitro: nearly 55% of ponatinib was metabolised by CYP 3A4/5 at 60 min leading to metabolites AP24567 (30%), AP24734 (24%) and mono-oxy ponatinib (2%). Metabolism of ponatinib by CYP 3A4/5 was qualitatively identical to the metabolism by liver microsomes and hepatocytes. The results from studies where ponatinib metabolism was selectively inhibited by CYP-specific inhibitors and monoclonal antibodies indicate that ponatinib was metabolised mostly by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP2D6, CYP2C8 and CYP3A5.

Morita TO. Cancer Chemother Pharmacol 2022;90:315-23.	ponatinib + ketoconazol	The PBPK model of ponatinib reasonably predicted its pharmacokinetics when combined with ketoconazole. No weak to strong CYP3A4 inhibitor combinations significantly increased the AUC. Methods: Simcyp® Ver 20.1 was used to construct a PBPK model for ponatinib and to predict its interaction with strong, moderate, or weak CYP3A4 inhibitors/inducers. The constructed model was validated by comparing predicted values with actual observed values. Inhibitors or inducers that increased or decreased the AUC of ponatinib by more than two-fold were considered significant. Conclusions: The PBPK model predicted a significant drug interaction when ponatinib was combined with a strong CYP3A4 inducer. Conversely, the combination with weak-to-strong CYP3A4 inhibitors did not suggest a drug interaction with ponatinib.
---	----------------------------	--

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 2-10-2024: + pemigatinib (pemigatinib is substraat voor CYP3A4 (hoofdroute), dus standaardlijst koppelen); ponatinib ophogen naar actie Ja.

Stockley online feb 2024 – Pemigatinib: -

- Ponatinib: moderate, adjust. Ketoconazole slightly increases the exposure to ponatinib, which might be clinically important. Due to the narrow therapeutic range of tyrosine kinase inhibitors, even modest increases in their exposure could result in increased adverse effects. The US and UK manufacturers of ponatinib recommend reducing its starting dose to 30 mg once daily on concurrent use of ketoconazole or other potent CYP3A4 inhibitors and it would seem prudent to also monitor for an increase in ponatinib adverse effects.

PubMed feb 2024: geen nieuwe gegevens behalve Morita 2022.

Hansten: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Selumetinib + CYP3A4-remmers	O
-------------------------------------	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Dymond AW. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:175-184. doi: 10.1007/s00228-016-2153-7.	selumetinib + itraconazol	↑ AUC selumetinib 1.49x en Cmax 1.19x door itraconazol; ↓ AUC actieve metaboliet N-desmethylselumetinib met 11% en Cmax met 25%. Regime: selumetinib 25 mg eenmalig, washout 4 dagen, itraconazol 200 mg 2 dd op dag 1-11, selumetinib 25 mg eenmalig op dag 8; studie onder 26 gezonde personen.	3A
SPC Koselugo	selumetinib + itraconazol erytromycine	resultaten als Dymond 2017. itraconazol verhoogde de selumetinib Cmax met 19% en de AUC met 49% bij gezonde volwassen proefpersonen. Er wordt verwacht dat gelijktijdig gebruik van erytromycine (matige CYP3A4-remmer) de AUC van selumetinib met ~30-40% en de Cmax met ~20% zal verhogen.	2A
EPAR Koselugo	selumetinib + voriconazol erytromycine	p.61: a PBPK modeling and simulation was performed with voriconazole as both a CYP3A4 and CYP2C19 inhibitor. Results predicted an increase of selumetinib AUC ratio about 65% which is higher than the predicted and observed AUC ratio with itraconazole, about 52% and 49%, respectively. Concomitant use of erythromycin is predicted to increase selumetinib AUC by ~30-40% and Cmax by ~20%.	1A
Cohen-Rabbie S. J Clin Pharmacol. 2021;61:1493-1504. doi: 10.1002/jcph.1935.	selumetinib + itraconazol, erytromycine,	uitkomsten voorspeld op basis van PBPK-model; toename AUC en Cmax selumetinib door: - itraconazol: AUC 1.52x, Cmax 1.28x - erytromycine: AUC 1.41x, Cmax 1.23x	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Koselugo	selumetinib + 3A4-remmers	vermijd sterke en matige CYP3A4-remmers; als dit niet kan verlaag de dosis. Als patiënt 25 mg/m ² 2 dd neemt → 20 mg/m ² 2 dd, als patiënt 20 mg/m ² 2 dd neemt → 15 mg/m ² 2 dd.
EPAR Koselugo	selumetinib	selumetinib was found to be predominantly metabolized by CYP3A4 (85%) and to a lesser extent by CYP3A5, 2C19, 2D6, 2C9 and 2E1. M8 (N-desmethyl selumetinib) formation is predominantly mediated by CYP2C19 with lesser contributions from CYP1A2, 2A6 and 2C9. Glucuronidation is a significant route of elimination for selumetinib phase 1 metabolites to form glucuronide conjugates involving several UGT isoforms (mainly UGT1A1 and 1A3).

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen/Prinses Maxima Centrum: data komen uit studies met volwassenen, maar zijn door te trekken naar kinderen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		