

Irinotecan + CYP3A4-remmers

M 856

SN-38 = actieve metaboliet irinotecan SN-38G = SN-38-glucuronide = vrijwel inactief

APC = aminopentanoïnezuurderivaat = inactief

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kehrer DFS. J Clin Oncol 2002;20:3122-9.	irinotecan + ketoconazol	7 patiënten krijgen irinotecan 350 mg/m ² , na 3 weken gevolgd door irinotecan 100 mg/m ² + ketoconazol 200 mg 1 uur vóór en 23 uur na irinotecaninfusie, of vice versa. Met ketoconazol vs zonder ketoconazol: ratio AUC SN-38/irinotecan 0.049 vs 0.023 (= factor 2.1x) en ratio AUC APC/irinotecan 0.020 vs 0.092 (= afname met 87%) Mate van myelosuppressie, inclusief afname absolute neutrofielenaantal, is vergelijkbaar voor beide kuren, ondanks de 3.5-voudige verlaging van de irinotecandosis bij combinatie met ketoconazol. Niet-hematologische bijwerkingen, zoals misselijkheid, braken en diarree, traden in beide groepen op, maar verschilden niet substantieel in ernst en incidentie.	3A
SPC Onivyde (= liposomaal)	irinotecan + ketoconazol	getallen als Kehrer 2002: ↑AUC SN-38 met 109% en afname AUC APC met 87% door ketoconazol (een CYP3A4- en UGT1A1-remmer) en irinotecan niet-liposomaal	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Onivyde (= liposomaal)	irinotecan + CYP3A4-remmers / UGT1A1-remmers	combinatie met een CYP3A4-remmer (bijv. ketoconazol) vermijden. combi met andere remmers van UGT1A1 (bv atazanavir, gemfibrozil, regorafenib) kan de systemische blootstelling van ONIVYDE pegylated liposomal ook vergroten.
Yong WP. Clin Cancer Res 2005;11:6699-704.	irinotecan + ketoconazol	studie in humane lever microsomen: ketoconazol remt UGT1A1 (UDP glucuronosyltransferase 1A1), waardoor de glucuronidatie van SN-38 wordt geremd.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

Idem 7-5-08: alle 'sterke' CYP3A4-remmers koppelen, gezien het mechanisme. Monitoren spiegels/symptomen gebeurt niet. Je kunt hooguit de oncoloog attenderen; in praktijk wordt de dosering irinotecan wel verlaagd, maar hiervoor zijn geen concrete getallen. Onbekend of hogere AUC SN-38 leidt tot grotere antitumoractiviteit.

Stockley: interactie met ketoconazol is established and likely to be clinically important. Het is waarschijnlijk dat andere CYP3A4-remmers zoals itraconazol of voriconazol dit ook doen. De fabrikant (in UK) ontraadt combinatie met ketoconazol. De fabrikant (USA) adviseert staken van ketoconazol ten minste 1 week voor start irinotecan en contraïndiceert gelijktijdige behandeling.

SPC Nizoral, Trisporal, Vfend, Klacid, Erythrocine: noemt irinotecan niet.

PubMed: geen aanvullende gegevens, ook niet over andere 'sterke' CYP3A4-remmers.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	ja	ja	10 april 2019