

Onderbouwend	Stof	Effect	Code

Overig	Stof	Effect

Opmerkingen
TKI's algemeen:

Werkgroep Interacties oncologische middelen 7-2-18: koppelen herziene standaardlijst CYP3A4-inductoren akkoord.

Idem 18-1-17: standaardlijst inductoren koppelen, ook al is er alleen bewijs voor rifampicine; de afname AUC door rifampicine is >80%. Geldt voor alle TKI's.

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

Idem 7-5-2008: middelen worden gedoseerd op geleide van effect. De oncoloog attenderen op afname van het effect is waardevol. Er is met deze middelen nog weinig ervaring.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	15 maart 2023

Dasatinib/Nilotinib + CYP3A4-inductoren
A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Sprycel	dasatinib + rifampicine	afname AUC dasatinib met 82% bij gebruik van rifampicine 600 mg per dag gedurende 8 dagen.	2A
SPC Tasigna	nilotinib + rifampicine	afname Cmax nilotinib met 64% en AUC met 80% bij combinatie met rifampicine	2A
Amerikaanse bijsluiter Tasigna www.fda.gov/cder/foi/label/2007/022068lbl	nilotinib + rifampicine	afname AUC nilotinib met 80% bij vrijwilligers die rifampicine 600 mg/dag kregen gedurende 12 dagen.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Sprycel	dasatinib + inductoren	Ook andere CYP3A4-inductoren kunnen het metabolisme verhogen; combinatie niet aangeraden. in vitro: dasatinib is een CYP3A4-substraat. Scientific Discussion: geen aanvullende informatie. De fabrikant heeft geen aanvullende informatie over bijvoorbeeld gevolgen van afname AUC.
SPC Tasigna	nilotinib + inductoren	combinatie met CYP3A4-inductoren kan de bloostelling aan nilotinib waarschijnlijk verlagen tot een klinisch relevante mate.

Opmerkingen

Pubmed: laatste search januari 2011.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	15 maart 2023

Erlotinib + CYP3A4-inductoren

B

Effect: afname erlotinib

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Hamilton M. Cancer Chemother Pharmacol 2014;73:613–21.	erlotinib + rifampicine	studie 1 - erlotinib 150 mg: afname AUC erlotinib met 69% en Cmax met 39% Regime: erlotinib 150 mg op dag 1 en 15, rifampicine 600 mg op dag 8 t/m 14; 12 vrijwilligers. studie 2 (bepalen of 3-voudige dosisverhoging zinvol is): erlotinib 450 mg icm rifampicine: AUC 7.3 ug*h/ml erlotinib 150 mg zonder rifamp: AUC 29.1 ug*h/ml Regime: erlotinib 150 mg op dag 1 zonder rifampicine, en 450 mg op dag 15 en rifampicine 600 mg op dag 8 t/m 18; 13 vrijwilligers. Auteurs: doses of ≥ 450 mg erlotinib may be necessary to compensate for concomitant medications with strong CYP3A4 enzyme inducers.	3A
SPC Tarceva	erlotinib + rifampicine	- afname AUC erlotinib (dosis niet vermeld) met 69% door rifampicine 600 mg 1dd oraal ged. 7 dagen - lagere AUC erlotinib van 58% (dus 40% lager) bij erlotinib 450 mg 1-malig + rifampicine tov 150 mg 1-malig zonder rifampicine	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Tarceva	erlotinib + inductoren	Combinatie met CYP3A4-inductoren vermijden. Als combinatie nodig is: overweeg dosisverhoging tot 300 mg, en monitor veiligheid (inclusief nier- en lever-functies en serumelektrolyten). Als deze dosering meer dan 2 weken goed wordt verdragen, overweeg dosisverhoging tot 450 mg met monitoring. Verminderde blootstelling kan ook voorkomen met andere inductoren. Indien mogelijk alternatieven overwegen. Scientific discussion: the drug interactions between erlotinib and CYP3A4 inhibitors or inducers might be less profound at steady state than the interaction after administration of a single dose erlotinib with the most potent CYP3A4 inhitors or inducers.

Opmerkingen

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

Pubmed: laatste search januari 2011.

Effect: toename fenytoïne en afname erlotinib

Overig	Stof	Effect
Ohgami M. Lung Cancer 2016;101:9-10.	fenytoïne + erlotinib	toename fenytoïnespiegel 2.4-3x, 7 maanden na switch van gefitinib naar erlotinib vanwege tumorprogressie bij vrouw (59) op fenytoïne vanwege convulsies door hersenmetastasen en longkanker. Dosis gefitinib was al verlaagd vanwege levertoxiciteit. Tevens levetiracetam toegevoegd. Fenytoïne gestopt vanwege nystagmus, vervolgens geleidelijke toename erlotinibspiegel 12x bij ongewijzigde erlotinibdosis (150 mg/dag) en lever- en nierfunctie. → Werkgroep Interacties oncologische middelen: onduidelijke casus, niet onderbouwend; bij de toename fenytoïne na pas 7 maanden moet iets anders spelen. Toename erlotinib na staken is wel erg groot, vreemd.
Grenader T. Lung Cancer 2007;57:404-6.	fenytoïne + erlotinib	toename fenytoïnepiegel, 2 weken na start erlotinib bij vrouw (52) met longkanker met hersenmetastasen. Fenytoïnedosering verlaagd van 100 mg 2dd naar 100-200 mg/dag om de dag. In 2 weken verdere toename fenytoïnespiegel en optreden klachten: licht gevoel in het hoofd, dysartrie, evenwichtsstoornis en ataxie. Fenytoïne 3 dagen gestaakt, fenytoïnespiegel naar 16 mg/dl. Daarna herstart met 100 mg/dag. Na 3 weken fenytoïnespiegel 13.5 mg/dl. → Werkgroep Interacties oncologische middelen: onduidelijke casus, niet onderbouwend; na verlagen fenytoïnedosering toch nog stijging fenytoïnespiegel, mechanisme onduidelijk. Ernstige zieke patiënt waar van alles mee is.
SPC Diphantoïne-Z	fenytoïne + erlotinib	verhoging fenytoïnespiegel is mogelijk door oa erlotinib. (GIC: SPC Tarceva noemt toename fenytoïne niet)

Opmerkingen

Het mechanisme van effect andersom (↑ fenytoïnespiegel) is onduidelijk; erlotinib remt CYP3A4 en 2C8, is substraat voor 3A4 en P-gp. Fenytoïne is substraat voor 2C9 en 2C19, induceert 2C9, 2C19 en 3A4. (Hansten Top 100: fenytoïne is substraat voor 2C8).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	als A		

Sorafenib/Sunitinib + CYP3A4-inductoren

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Nexavar	sorafenib + rifampicine	afname AUC sorafenib met 37% na 5 dagen rifampicine gevolgd door 1-malig sorafenib.	2A
SPC Sutent	sunitinib + rifampicine	afname AUC complex (sunitinib + primaire metaboliet) met 46% en Cmax met 23% na 1-malig sunitinib bij gezonde vrijwilligers die gelijktijdig rifampicine kregen Combinatie vermijden. Als dit niet mogelijk is dosering sunitinib verhogen in stappen van 12.5 mg (tot maximaal 87.5 mg per dag voor GIST en MRCC of 62.5 mg per dag voor pNET).	2A
Scientific discussion Sutent p. 19, studie A6181001	sunitinib + rifampicine	afname AUC sunitinib (80%), Cmax (56%) en t _{1/2} na 1-malig sunitinib 50 mg op dag 8 van 17-daagse periode met rifampicine 600 mg/dag	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Nexavar	sorafenib + inductoren	Andere CYP3A4-inductoren kunnen eveneens het metabolisme van sorafenib verhogen. ScientificDiscussionNexavar: geen aanvullende informatie.
SPC Sutent	sunitinib + inductoren	combinatie met krachtige CYP3A4-inductoren kan de sunitinibspiegel verlagen.

Opmerkingen

Sorafenib

Tel. med. Bayer 2007: in de praktijk blijkt de afname van AUC geen problemen te geven, wel minder effectieve spiegel. De Investigator's Brochure is vertrouwelijk, wordt niet gegeven. Verwezen wordt naar fase III-studie in NEJM 2007;356;125-34. → GIC: in deze studie is gekeken naar effect sorafenib; eindpunten: overall survival, progression-free survival. Geeft wel informatie over bijwerkingen, maar niets over interacties.

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 afname sunitinib. Het advies is: zo mogelijk stoppen met de CYP3A4-inductor.

Er zijn dose-finding studies gestart. Er zijn aanwijzingen dat continu gebruik van 37.5 mg een lagere respons geeft dan 50 mg in een doseerschema van 4 weken, maar de progressievrije periode lijkt vergelijkbaar.

Pubmed: geen aanvullende informatie (laatste search januari 2011).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Axitinib/Crizotinib + CYP3A4-inductoren

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
PithavalaYK. Cancer ChemotherPharmacol2010;6 5:563–70.	axitinib + rifampicine	afname AUC axitinib van 190 naar 40 ng.h/ml (-79%), Cmax van 50.1 naar 14.5 ng/ml (-71%) en t _{1/2} van 7.7 naar 2.5 uur (-68%) door rifampicine Regime: rifampicine 600 mg/dag gedurende 9 dagen en axitinib 5 mg op dag 1 en 8; open label, two-way crossoverstudy met bij 39 vrijwilligers. Auteurs: dose adjustments may be needed.	3A
SPC Inlyta	axitinib + rifampicine	afname AUC met 79% en Cmax met 71% door rifampicine Regime: rifampicine 600 mg/dag gedurende 9 dagen en axitinib 5 mg 1-malig.	2A
SPC Xalkori + XalkoriPrescribing Information USA. http://labeling.pfizer.com . Geraadpleegd 23-10-2012.	crizotinib + rifampicine	afname crizotinibAUC _{inf} met 82% en Cmax met 69% door rifampicine Regime: crizotinib 250 mg 1-malig, met of zonder rifampicine 600 mg/dag. Grootte effect op steady-state crizotinib exposure is niet bepaald.	2A
ClinicalTrials.gov. http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01147055?term=NCT01147055&rank=1 . record processed on November 12, 2013.	crizotinib + rifampicine	studie NCT01147055 AUC 2192 vs 397.2 ng*hr/ml Cmax 102.1 vs 32.06 ng/ml Regime: rifampicine 600 mg 1dd op dag 1-14 en crizotinib 250 1x op dag 9; 14 vrijwilligers.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Inlyta	axitinib + inductoren	bij voorkeur sterke CYP3A4/5-inductoren vermijden. Als dit niet kan wordt aanbevolen de dosering axitinib geleidelijke te verhogen en de toxiciteit te controleren.
SPC Xalkori	crizotinib + inductoren	vermijd combinatie met sterke CYP3A-inductoren,

Opmerkingen

Hansten, Stockley: geen informatie.

PubMed: geen gegevens voor axitinib of crizotinib + overige inductoren.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	als A		

Afatinib/Bosutinib + CYP3A4-inductoren

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wind S. Clin Drug Investig 2014;34:173-82. doi: 10.1007/s40261-013-0161-2.	afatinib + rifampicine	studie in 22 vrijwilligers; afatinib op lege maag: afname AUC afatinib met 33.8% en Cmax met 21.6% Regime: rifampicine 600 mg/dag gedurende 7 dagen, afatinib 40 mg 1-malig op dag 1 en 8	3A
SPC Giotrif	afatinib + rifampicine	afname AUC afatinib met 34% en Cmax met 22% Regime: voorbehandeling met rifampicine 600 mg/dag gedurende 7 dagen, afatinib 40 mg 1-malig	2A
SPC Bosulif	bosutinib + rifampicine	afname AUC bosutinib met 94% en Cmax met 86% Regime: bosutinib 500 mg 1-malig en rifampicine 600 mg/dag gedurende 6 dagen bij 22 vrijwilligers nonrandomised 2-periodstudy met 14 dagen washout	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Giotrif	afatinib + P-gp-inductoren	krachtige P-gp-inductoren kunnen de blootstelling aan afatinib verminderen
Amerikaanse productinformatie Giotrif. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/201292s000lbl.pdf . Geraadpleegd 30-10-2013.	afatinib + P-gp-inductoren	increase daily dose by 10 mg as tolerated for patients who require chronic therapy with a P-gp inducer. Resume the previous dose 2 to 3 days after discontinuation of the P-gp inducer.
SPC Bosulif	bosutinib + CYP3A-induct.	vermijd combinatie met krachtige CYP3A-inductoren. Gezien de grote daling in blootstelling die werd gezien met rifampicine, is het waarschijnlijk dat verhogen van de bosutinibdosering onvoldoende compenseert.
Bosulif prod.info USA www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203341lbl.pdf . geraadpleegd 4-11-2013	bosutinib + inductoren	zelfde informatie als SPC

Opmerkingen

Afatinib

Stockley, Hansten, PubMed: geen gegevens.

Bosutinib

Werkgroep Interacties oncologische middelen 8-1-14: de indicatie voor bosutinib is zo strikt dat rifampicine niet wordt gegeven.

PubMed: geen hits met rifampicine, fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of hypericum.

Hansten, Stockley: geen informatie

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Ruxolitinib/Cabozantinib + CYP3A4-inductoren

F

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Shi JG. J Clin Pharmacol 2012;52:809-18.	ruxolitinib + rifampicine	afname AUC ruxolitinib met 70%, Cmax met 50%, t _{1/2} van 3.2 naar 1.6 uur (-50%) afname AUCE van 817 naar 727 %remming* ^h (10%) [§] unlikely to be clinically important (gemeten dag 34 resp. dag 13) Regime: ruxolitinib 50 mg op dag 1 en 13, rifampicine 600 mg/dag op dag 3-13, en nogmaals ruxolitinib 50 mg op dag 34 (washout dag 14-33) bij 10 vrijwilligers. Auteurs: aanpassen van de dosering is niet nodig. [§] maat voor farmacodynamisch effect, gemeten als remming van IL6-gestimuleerde STAT3-fosforylering in vol bloed (Signal Transducers and Activators of Transcription).	3A
SPC Jakavi	ruxolitinib + rifampicine	afname AUC ruxolitinib met 70% geen wijziging blootstelling aan actieve metabolieten. Regime: ruxolitinib 50 mg 1x, rifampicine 600 mg/dag ged. 10 dagen; gezonde personen. → GIC: als bij Shi 2012.	2A
Jakavi prescribing information USA. www.incyte.com/products/us_pi_jakafi.pdf geraadpleegd 29-10-2012	ruxolitinib + rifampicine	afname AUC ruxolitinib met 61% en Cmax met 32% Regime: rifampicine 600 mg/dag gedurende 10 dagen, gevolgd door ruxolitinib 50 mg 1-malig bij vrijwilligers. Aanpassen van de dosering is niet nodig. In addition, the relative exposure to ruxolitinib's active metabolites increased approximately 100%. This increase may partially explain the reported disproportionate 10% reduction in the pharmacodynamic marker pSTAT3 inhibition.	2°
SPC Cometriq + EPAR p. 30	cabozantinib + rifampicine	afname AUC cabozantinib met 77% en toename klaring met factor 4.3 Regime: rifampicine 600 mg/dag gedurende 31 dagen en cabozantinib 175 mg op dag 11; 28 vrijwilligers	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Jakavi	ruxolitinib + rifampicine / inductoren	In totaal was de farmacodynamische activiteit van ruxolitinib vergelijkbaar, wat doet veronderstellen dat de CYP3A4-inductie resulteert in een minimaal effect op de farmacodynamiek. Dit kan echter verband houden met de hoge dosis ruxolitinib die resulteert in farmacodynamische effecten dichtbij Emax. Het is mogelijk dat bij de individuele patiënt een verhoging van de ruxolitinibdosis nodig is wanneer behandeling met een sterke enzyminductor wordt gestart. Monitor/titreer dosering op geleide veiligheid/werkzaamheid.
SPC Cometriq	cabozantinib + inductoren	vermijd chronisch combinatie met sterke CYP3A4-inductoren .
Cometriq Prescribing Information www.exelixis.com/sites/default/files/pdf/COMETRIQ%20Prescribing%20Information.pdf Geraadpleegd 23-10-2014	cabozantinib + inductoren	avoid the chronic use of concomitant strong CYP3A4 inducers. For patients who require a strong CYP3A4 inducer, increase the daily COMETRIQ dose by 40 mg (for example, from 140 mg to 180 mg daily or from 100 mg to 140 mg). The daily dose of COMETRIQ should not exceed 180 mg. → Werkgroep Interacties oncologische middelen 14-1-2015: vreemd dosisadvies, 'verhoging met 40 mg/dag', want een afname AUC met 77% kun je toch niet compenseren met een dosisverhoging van 30% (40 mg = 30% van 140 mg). Dit <u>niet</u> overnemen in advies.

Opmerkingen

Ruxolitinib

Werkgroep Interacties oncologische middelen 8-1-14: rifampicine stoppen ondanks klein effect op AUCE, ruxolitinib verbetert de kwaliteit van leven (zo is een vergrote milt al binnen enkele weken niet meer palpabel). GIC: onduidelijk wat effect rifampicine op de actieve metabolieten is. Vlg SPC wijzigt deze niet, vlg Amerikaanse prod.info stijgt deze met ong. 100%. Wordt vooral gemetaboliseerd tot 2 actieve metabolieten die 1/5 en 1/2 van de activiteit van ruxolitinib hebben. Het totaal actieve metabolieten bedraagt 18% bij van de overall f.dynamics.

Stockley, Hansten, PubMed nov 2013: --

Cabozantinib

PubMed search 23-10-2014: geen gegevens.

Hansten, Stockley: --

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Ponatinib/Nintedanib + CYP3A4-inductoren

G

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Iclusig	ponatinib + rifampicine	afname AUC ponatinib met 62% en Cmax met 42% na 1-malig 45 mg ponatinib en rifampicine 600 mg/dag (GIC: gebruiksduur niet vermeld)	1A
Luedtke D. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018;43:533-41. https://doi.org/10.1007/s13318-018-0467-9	nintedanib + rifampicine	nintedanib met vs zonder rifampicine: AUC afname met 50% (89.4 vs 183 ng*h/ml) en Cmax met 40% (12.8 vs 22.1 ng/ml) Regime: rifampicine 600 mg/dag gedurende 7 dagen, nintedanib 50 mg 1-malig op de dag na staken rifampicine en zonder rifampicine (wash out ≥ 14 dagen); 26 vrijwilligers	3A
SPC Vargatef	nintedanib + rifampicine	afname AUC nintedanib met 50% en Cmax met 40% door rifampicine → zelfde getallen als Luedtke	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Iclusig	ponatinib + CYP3A4-inductoren	combinatie met sterke CYP3A4-inductoren vermijden, tenzij de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's op onderblootstelling aan ponatinib.
SPC Vargatef EPAR: geen extra info	nintedanib + P-gp-inductoren	krachtige P-gp-inductoren kunnen de blootstelling aan nintedanib verlagen. Combinatie met nintedanib moet zorgvuldig worden overwogen.

Opmerkingen

Ponatinib

PubMed search 11-12-2014: geen gegevens.

Amerikaanse productinformatie www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203469lbl.pdf vermeldt de studie nog niet.

Nintedanib

PubMed: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Ibrutinib/Ceritinib + CYP3A4-inductoren

H

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Imbruvia	ibrutinib + rifampicine	afname AUC ibrutinib met 90% en Cmax met 92% door rifampicine bij 18 vrijwilligers	1A
SPC Zykadia + EPAR	ceritinib + rifampicine	afname AUC ceritinib met 70% en Cmax met 44% Regime: rifampicine 600 mg/dag gedurende 14 dagen en ceritinib 750 mg 1-malig bij 17 vrijwilligers.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Imbruvia	ibrutinib + CYP3A4-inductoren	vermijd combinatie met (matig) sterke CYP3A4-inductoren Als toch combinatie, monitor de werkzaamheid. Combinatie met hypericum is gecontraïndiceerd.
de Zwart L. Clin Pharmacol Ther 2016;100:548-557. doi: 10.1002/cpt.419. PBPK: physiologically based pharmacokinetic	ibrutinib + CYP3A4-inductoren	A PBPK approach was developed to mechanistically describe DDI with various CYP3A4 perpetrators in healthy men under fasting conditions. These models were used to prospectively predict and confirm the inducing effect of rifampin; DDIs with moderate and strong CYP3A4 inducers were predicted. Simulated geometric mean ibrutinib Cmax and AUC0-48h: afname 6.9x resp. 5.6x door carbamazepine (strong induc.) afname 2.4x resp. 2.5x door efavirenz (moderate inducer)
EPAR Zykadia MTD/RD = maximum tolerated dose / recommended dose	ceritinib	In vitro: 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, 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). p. 53 Additional support to establish MTD/RD at 750 mg came from the experience of the first 10 patients in the expansion phase (no DLTs were observed) and the preliminary data on tumour activity, which had shown tumour response with doses >400mg.

Opmerkingen

Ibrutinib

PubMed search 30-10-2014: geen gegevens

Stockley: geen gegevens

Hansten: prescribing information.

Ceritinib

PubMed: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Cobimetinib/Osimertinib + CYP3A4-inductoren I

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--	cobimetinib		
Vishwanathan K. Br J Clin Pharmacol 2018;84:1156-69. doi: 10.1111/bcp.13534.	osimertinib + rifampicine	afname AUC osimertinib met 78% en Cmax met 73% inductie-effect nam af 3 weken na staken rifampicine, terug op baseline 4 weken na staken rifampicine. Regime: osimertinib 80 mg/dag op dag 1-77, rifampicine 600 mg/dag op dag 29-49; 40 patiënten.	3A
SPC Tagrisso	osimertinib + rifampicine	zelfde getallen als Vishwanathan + aanvullende info: afname AUC actieve metaboliet AZ5104 met 82% en Cmax met 78%	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Cotellic	cobimetinib + inductoren	combinatie met een sterke CYP3A-inductor is niet klinisch onderzocht, maar verlaging van de blootstelling cobimetinib is waarschijnlijk. Daarom gebruik van matige en sterke CYP3A-inductoren vermijden.
EPAR Cotellic	cobimetinib + vemurafenib/ inductoren	p.53:When coadministered with vemurafenib, a CYP3A4 inducer, lower mean steady state concentration of cobimetinib was seen, compared to when administered alone. No conclusions can be drawn on a potential DDI effect due to few patients treated alone with cobimetinib in comparison with the combination. Co-administration of cobimetinib with a strong CYP3A inducer was not assessed in a clinical study, however, a reduction in cobimetinib exposure is likely.
Choo EF. Drug Metab Dispos 2015;43:864-9	cobimetinib + rifampicine	Studie met transgene muizen. In PXR-CAR-CYP3A4/CYP3A7 mice, rifampin induction decreased cobimetinib oral exposure by approximately 80%.
SPC Tagrisso	osimertinib + inductoren	combinatie met krachtige CYP3A4-inductoren vermijden

Opmerkingen

Cobimetinib

Werkgroep Interacties oncologische middelen 27-1-16: vemurafenib verlaagt de concentratie cobimetinib; vemurafenib induceert CYP3A4, cobimetinib wordt voornamelijk door CYP3A4 gemetaboliseerd. Hoewel geen direct bewijs, is het aannemelijk dat rifampicine de blootstelling cobimetinib zal verlagen. Op basis van expert opinion een signaal bij deze combinatie.

Osimertinib

Werkgroep Interacties oncologische middelen 18-1-17: standaardlijst inductoren koppelen, ook al is er alleen bewijs voor rifampicine; de afname AUC door rifampicine is bijna 80%.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Gefitinib/Lapatinib + CYP3A4-inductoren

J

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Swaisland HC. ClinPharmacokinet 2005;44:1067-81	gefitinib + rifampicine	afname Cmax gefitinib met 65% en AUC _∞ met 83%, t _{1/2β} van 34 naar 21 uur (39%); Regime: rifampicine 600 mg/dag op dag 1-16 en gefitinib 500 mg op dag 10, 18 vrijwilligers.	3A
SPC Iressa + EPAR	gefitinib + rifampicine	afname AUC gefitinib met 83% na voorbehandeling met rifampicine bij gezonde vrijwilligers	2A
Chhun S. Br J Clin Pharmacol 2009;68:226-37.	gefitinib + fenytoïne	afname Cmax gefitinib van 141 naar 91 ng/ml (26%), AUC van 3161 naar 1530 ng.h/ml (47%), t _{1/2} van 25 naar 21 uur, en toename schijnbare orale klaring (Cl/F) van 103 naar 234 l/h (126%) bij combinatie met fenytoïne. Regime: fenytoïne 2.5 mg/kg 2dd gedurende 7 dagen en gefitinib 250 mg op dag 5, 18 vrijwilligers, 2-fase crossover-studie. → Auteurs: het is te verwachten dat een lagere gefitinibspiegel minder effectief is. Er zijn echter onvoldoende gegevens bekend over een relatie tussen effect en gefitinibspiegel, daarom zijn de gevolgen van deze interactie voor de klinische praktijk nog onduidelijk.	3A
Smith DA. Br J Clin Pharmacol 2009;67:421-6. Glaxo Smith Kline Clinical Trial Register www.ctr.gsk.co.uk geraadpleegd 19-3-2008.	lapatinib + carbamazepine	afname AUC lapatinib met 72% en Cmax met 58% Regime: lapatinib 250 mg 1dd op dag 21 en carba- mazepine 100 mg 2dd op dag 1-3, 200 mg 2dd op dag 4-20 en 200 mg op dag 21, 23 gezonde vrijwilligers, 2-fase-studie met 1 week wash-out (Trial EGF10018).	3A
SPC Tyverb	lapatinib + carbamazepine	afname systemische blootstelling lapatinib met ong. 72% bij gezonde vrijwilligers die carbamazepine gedurende 3 dagen 100 mg 2 dd en gedurende 17 dagen 200 mg 2dd kregen.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Tyverb	lapatinib + inductoren	combinatie met CYP3A4-inductoren dient te worden vermeden.

Opmerkingen

Lapatinib

MicroMedex: combinatie met carbamazepine vermijden. Als toch combinatie, afhankelijk van de tolerantie, overweeg geleidelijk titreren van 1250 mg/dag naar 4500 mg/dag. Dit advies is gebaseerd op kinetische data en zou goed moeten zijn om de lapatinib-AUC in de therapeutische ranges te krijgen die je zonder CYP3A4-inductor zou bereiken. Echter, over deze dosisaanpassing zijn geen klinische data beschikbaar (Prod Info Tykerb).

Pubmed: laatste search januari 2011

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	als A		

Pazopanib/Midostaurine + CYP3A4-inductoren

K

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
EPAR Votrient p.28	pazopanib + fenytoïne carbamazepine	afname AUC pazopanib met ong. 30% en C24 met ong. 50% bij combinatie pazopanib 800 mg/dag met fenytoïne of carbamazepine	2A
Dutreix C. Cancer Chemother Pharmacol 2013;72:1223-34. doi: 10.1007/s00280-013-2287-6. CGP62221 en CGP52421: actieve metabolieten	midostaurine + rifampicine	-midostaurine: afname AUC met 94.4%, Cmax met 73%, t1/2 23→5h - CGP62221: afname AUC met 92%, Cmax met 37%, t1/2 34→7h - CGP52421: afname AUC met 59%, Cmax met 35%, t1/2 175→87h Regime: rifampicine 600 mg/dag of placebo 14 dagen, midostaurine 50 mg 1x op dag 9; 2x20 vrijwilligers.	3A
SPC Rydapt	midostaurine + rifampicine	getallen uit Dutreix 2013.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Votrient	pazopanib + rifampicine	de pazopanibspiegel kan dalen door CYP3A4-inductoren zoals rifampicine. Aanbevolen wordt de inductor te vervangen.
Amerikaanse productinformatie http://www.gsk.com/products/prescription-medicines/votrient.htm	pazopanib + inductoren	avoid chronic use of strong CYP3A4 inducers; geen dosisadvies gegeven.
SPC Rydapt	midostaurine + inductoren	combinatie met sterke CYP3A-inductoren is gecontra-indiceerd.
Dutreix C. Eur J Clin Pharmacol 2014;70:915-20. doi: 10.1007/s00228-014-1675-0. * biomarkers 6βCR: urine ratio 6β-hydroxycortisol : cortisol 4βHC: plasmaspiegel 4β-hydroxycholesterol	midostaurine + rifampicine en biomarkers	vergelijking van 2 endogene biomarkers* voor CYP3A4-activiteit in a DDI studie midostaurine+rifampicine. - biomarkers: stabiel in placebogroep, en toename in rifampicinegroep (↑6βCR 4.1x, 5.2x en 4.7x op dag 9-11-15 tov dag 1; voor ↑4βHC is dit 3.4x, 4.1x en 4.7x) - midostaurine AUC correleerde met 4βHC, niet met 6βCR. Regime: rifampicine 600 mg/dag of placebo 14 dagen, midostaurine 50 mg op dag 9; 40 vrijwilligers. Auteurs: both 6βCR and 4βHC levels showed a good dynamic response range upon strong CYP3A4 induction with rifampicin. Because of lower inter- and intrasubject variability, 4βHC appeared more reliable and better predictive of CYP3A4 activity compared with 6βCR. The data from our study further support the clinical utility of these biomarkers.
Gu H. Drug Metab Dispos 2017 Nov 8. pii: dmd.117.078006. doi: 10.1124/dmd.117.078006.	midostaurine + rifampicine	Simultaneous PBPK modeling of parent and active metabolites: the model reasonably predicted changes in midostaurin exposure after single-dose administration with rifampicin (90% predicted vs 94% observed reduction).

Opmerkingen

PubMed nov 2017: verder niets op andere inductoren.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Imatinib + CYP3A4-inductoren

L

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Pursche S. Curr Clin Pharmacol 2008;3:198-203.</p> <p>AED: anti-epileptica GBM: glioblastoma multiforme CML: chronic myeloid leukemia</p>	<p>ibrutinib + inducerende AED: carbamazepine, fenytoïne, oxcabazepine</p> <p>niet-inducerende AED: valproïnezuur, levetiracetam</p>	<p>- gebruik inducerend AED: Cmin 477 ng/ml (reduced up to 2.9-fold) - gebruik niet-inducerend AED: Cmin 1374 ng/ml of geen gebruik AED: Cmin 1404 ng/ml ; deze Cmin is vergelijkbaar met historische controles bij CML patienten (1400 ng/ml). Methode: GBM patienten krijgen imatinib 600 mg 1dd plus hydroxyureum 1.0 g 1dd, samen met inducerende AED, niet-inducerende AED, of geen AED. Cmin imatinib totaal 543 monsters van 224 patienten. De 3 groepen zijn met elkaar vergeleken en met historische farmacokinetische data van CML patienten.</p>	3A
<p>Bolton AE. Cancer Chemother Pharmacol 2004;53:102-6</p>	ibrutinib + rifampicine	<p>14 vrijwilligers: imatinib 400 mg op dag 1 en 15, en rifampicine 600 mg van dag 8-18: - imatinib: afname Cmax 54%, AUC₀₋₂₄ 68%, AUC_{0-∞} 74% en toename klaring 385% - actieve metaboliet: toename Cmax en AUC₀₋₂₄ met 88.6 resp. 23.9%, maar afname AUC_{0-∞} 11.7%. → WFG: netto effect van afname imatinib en toename actieve metaboliet is niet bekend.</p>	3A
SPC Glivec	<p>ibrutinib + rifampicine</p> <p>ibrutinib + anti-epileptica</p>	<p>afname Cmax en AUC imatinib met resp. 54% en 74% na meerdere dagen rifampicine gevolgd door 1 dosis imatinib. Combinatie vermijden.</p> <p>afname AUC imatinib met 73% bij gebruik inducerende anti-epileptica (oa carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne) vergeleken met geen gebruik inducerende anti-epileptica (patiënten met maligne gliomen). Vermijden.</p>	1A
<p>Druker BJ. N Engl J Med 2001;344:1031-7</p>	ibrutinib + fenytoïne	<p>"efficacy and safety"-studie met 83 patiënten. 1 patiënt op fenytoïne: korte t_{1/2} (7 uur) imatinib en AUC lager dan na imatinib 350 mg/dag, kwam overeen met de groep die 85 mg imatinib kreeg. Na staken fenytoïne en dosering imatinib van 350 naar 500 mg/dag complete hematologische respons, en spiegels vergelijkbaar met die van patiënten op 500 mg/dag.</p>	1A
<p>Frye RF. Clin Pharmacol Ther 2004;76:323-9</p>	ibrutinib + hypericum	<p>12 vrijwilligers krijgen imatinib 400 mg op dag 1 en 15, en hypericum 300 mg 3dd van dag 4 t/m 17: - afname AUC_{0-∞} imatinib van 34.5 naar 24.2 µg/h/ml (-30%), t_{1/2} van 12.8 naar 9.0 uur; toename schijnbare orale klaring van 12.5 naar 17.9 l/h.</p>	3A
<p>Smith P. Pharmacotherapy 2004;24:1508-14</p>	ibrutinib + hypericum	<p>10 vrijwilligers krijgen imatinib 400 mg 48 uur vóór en 2 weken na behandeling met hypericum 300 mg 3dd. AUC_{0-∞} imatinib van 28.9 naar 19.7 µg/h/ml (-32%), t_{1/2} van 13.5 naar 10.7 uur en schijnbare orale klaring van 13.8 naar 20.3 l/h.</p>	3A

Overig	Stof	Effect
Osorio S. J Oncol Pharm Pract 2019;25:694-8. doi: 10.1177/1078155217743565	ibrutinib + fenytoïne	casus therapiefalen: start imatinib 400 mg bij man (80) met CML op fenytoïne, na 3 maanden onvoldoende respons; dosis verhoogd naar 600 mg, bij Cmin 458 ng/ml (ref. waarden vlg eerdere publicaties 1200 ng/ml bij 400 mg en 1935 ng/ml bij 600 mg); dosis verder verhoogd naar 800 mg, nog steeds lage Cmin 699 ng/l (ref.waarde 2690 ng/ml); respons verbeterde geleidelijk (diep molecular respons); uiteindelijk imatinib weer verlaagd naar 400 mg terwijl fenytoïne werd doorgebruikt, na 8 jaar nog steeds goede respons. → GIC: twijfel, geen spiegels meer vermeld; en goede respons bij gebruik combinatie.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 25-4-07: signaal blijft gewenst. Oncologen doseren op basis van toxiciteit en klinisch effect. Als blijkt dat imatinib onvoldoende effect heeft zal dan onterecht worden gekozen voor een ander middel, zoals sunitinib (een 'targeted drug'). Hematologen beoordelen het effect van therapie op basis van cytogenetische respons. Imatinibspiegels worden niet bepaald.

Stockley: "no specific studies have been carried out with imatinib and other CYP3A4 inducing drugs."
Pubmed: laatste search januari 2011.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA			

Brigatinib/Neratinib/Dabrafenib + Inductoren

M

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tugnait M. Clin Pharmacol Drug Dev 2020;9:214-223. doi: 10.1002/cpdd.723.	brigatinib + rifampicine	↓ AUC _{0-inf} brigatinib met 80% en Cmax met 60%; weinig verandering in t1/2, 24.8 h zonder en 23.4 uur met rifampicine. Regime: brigatinib 180 mg 1-malig, alleen of op dag 6 van 11 dagen rifampicine 600 mg/dag; 20 vrijwilligers. Auteurs: strong CYP3A inducers should be avoided during brigatinib treatment.	3A
SPC + EPAR Alunbrig	brigatinib + rifampicine	↓ AUC brigatinib met 80% en Cmax met 60% na rifampicine 600 mg/dag op dag 17-25 en brigatinib op dag 23 = Tugnait 2020.	2A
SPC Tafinlar https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01954043 hydroxydabrafenib en desmethyl-dabrafenib zijn actieve metabolieten	dabrafenib + rifampicine	dabrafenib ↓AUC met 34% en Cmax met 27%; desmethyl-dabrafenib ↓AUC met 30%; carboxydabrafenib ↑AUC met 73% hydroxydabrafenib geen relevante wijziging AUC Regime: dabrafenib 150 mg 2x per dag op dag 1-29, rifampicine 600 mg/dag op dag 20-29; 23 patiënten.	2A
SPC + EPAR Nerlynx	neratinib + rifampicine	↓ AUC neratinib met 88% (928 → 113 ng.h/ml), ↓ Cmax met 77% (48 → 11 ng/ml), ↑ Cl/F 7.5x (321 → 2410 l/h), t1/2 van 13 naar 5.7h Metaboliet M3: ↑ Cmax 3.4x, ↑ AUC 4.1x Metaboliet M6: ↑ Cmax 2.5x, ↑ AUC 1.6x Metaboliet M7: ↑ Cmax 2.4x, ↑ AUC 1.9x Regime: neratinib 240 mg eenmalig op dag 1 en 14, rifampicine 600 mg op dag 8-15, 24 personen.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Alunbrig	brigatinib + sterke CYP3A4- inductoren brigatinib + matige CYP3A4- inductoren	vermijd combinatie met krachtige CYP3A-inductoren, matige CYP3A-inductoren kunnen de AUC van brigatinib met ong. 50% doen dalen op basis van simulaties van een fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch model. Combinatie met matige CYP3A-inductoren, oa efavirenz, modafinil, bosentan, etravirine, moet worden vermeden.
SPC Tafinlar	dabrafenib + ind.	vermijd combinatie met sterke CYP3A4-inductoren
SPC Nerlynx	neratinib + CYP3A4- inductoren	vermijd combinatie met krachtige CYP3A4-/P-gp-inductoren. Neratinib wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en in mindere mate door flavine-bevattende mono-oxygenase (FMO). Metabolieten: neratinib-pyridine-N-oxide (M3), N- desmethyl-neratinib (M6), neratinib-dimethylamine-N-oxide (M7) en sporen van hydroxyl-neratinib-N-oxide en neratinib- bis-N-oxide (M11). Neratinib is het meest prominente bestanddeel in plasma en de systemische blootstelling aan de metabolieten (M3, M6, M7 en M11) na orale toediening van neratinib ligt tussen 10% en 33% lager dan de oorspronkelijke stof bij gezonde proefpersonen. De metabolieten van neratinib M3, M6, M7 en M11 hebben vergelijkbare potenties als neratinib.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 10-4-19: brigatinib, dabrafenib, neratinib koppelen.
PubMed search maart 2019: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Lorla-/Entrec-/Larotrectinib + CYP3A4-inductoren

N

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Chen J. Adv Ther 2020;37:745-58. doi.org/10.1007/s12325-019-01198-9.	lorlatinib + rifampicine	↓ AUC lorlatinib met 85% (8766 → 1292 ng h/ml), Cmax met 76% (621 → 148 ng/ml), t _{1/2} van 21.2 naar 10.2 uur. Regime: lorlatinib 100 mg 1-malig periode 1 en periode 2 op dag 8 (washout 10 dagen), rifampicine 600 mg/dag periode 2 op dag 1-10; studie met 11 vrijwilligers. Bij alle vrijwilligers stijging leverenzymwaarden (graad 2-4) in periode 2, daarom rifampicine gestopt op dag 10, ipv oorspronkelijk opzet op dag 12. Auteurs: the mechanism that resulted in these transaminase elevations is unknown; investigations are ongoing and the results of this work will be published separately.	3A
SPC/EPAR Lorviqua	lorlatinib + rifampicine	zelfde getallen als Chen ↓ AUC lorlatinib met 85% en Cmax met 76% Regime: rifampicine 600 mg/dag 12 dagen lorlatinib 100 mg 1-malig; vrijwilligers Ook toenames ASAT en ALAT waargenomen	2A
SPC/EPAR Rozlytrek	entrectinib + rifampicine	↓AUC entrectinib met 77% en Cmax met 56% door rifampicine. Regime: niet gegeven, noemt alleen meervoudige doses rifampicine en single dose entrectinib.	1A
SPC/EPAR Vitrakvi	larotrectinib + rifampicine	↓ AUC larotrectinib met 81% en ↓ Cmax met 71% Regime: larotrectinib 100 mg eenmalig, rifampicine 600 mg 2dd gedurende 11 dagen; gezonde personen.	2A
	efavirenz	PBPK-data: ↓AUC met 64% door efavirenz. Echter PBPK-model nog niet goedgekeurd.	0A

Overig	Stof	Effect
SPC Lorviqua	lorlatinib + CYP3A4/5-inductoren	combi met sterke CYP3A4/5-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, enzalutamide, mitotaan, fenytoïne en hypericum) is gecontra-indiceerd.
SPC/EPAR Rozlytrek	entrectinib + inductoren	krachtige CYP3A4/P-gp-inductoren vermijden.
SPC/EPAR Vitrakvi	larotrectinib + inductoren	vermijd combinatie met sterke of matige CYP3A- en P-gp-inductoren; er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het effect van een matige inductor, maar een afname van de blootstelling aan larotrectinib is te verwachten.

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		

ACP-5862 = actieve metaboliet van acalabrutinib

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Calquence	acalabrutinib + rifampicine	↓C _{max} acalabrutinib met 68% en AUC met 77%; t _{1/2} van 1.6 naar 0.8 h Regime: acalabrutinib, gelijktijdig met rifampicine 600 mg 1dd gedurende 9 dagen; 24 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-inductoren	the PBPK model predicted clinically observed acalabrutinib DDI with rifampicin (0.2-fold vs 0.2-fold observed); acalabrutinib is CYP3A substrate. When both the parent drug & active metabolite (total active components) were considered, the magnitude of the CYP3A DDI was much less significant.	1A
SPC + EPAR Ayvakyt	avapritinib + rifampicine	↓AUC _{0-inf} avapritinib met 92% en C _{max} met 74% Regime: avapritinib 400 mg 1-malig, alleen of op dag 9 van rifampicine 600 mg 1dd 18 dagen, 20 gezonde vrijwilligers	2A
PBPK: physiologically-based pharmacokinetic modelling GIST: gastro-intestinale stromale tumoren	avapritinib + efavirenz	↓AUC avapritinib met 77% Regime: PBPK model, uitgaand van avapritinib 300 mg/dag en efavirenz bij patiënten met GIST →GIC: data efavirenz niet in SPC genoemd, alleen in EPAR, gebaseerd op PBPK modeling and simulation. p.69-70: tabel 27 met details, zie onderaan	0A

Overig	Stof	Effect
SPC Calquence	acalabrutinib + ind	vermijd sterke CYP3A4-inductor
SPC Ayvakyt	avapritinib + induc	vermijd sterke en matige CYP3A-inductoren
EPAR Ayvakyt	avapritinib	p.124: avapritinib phase I metabolism in vitro is predominantly mediated by CYP3A4, and to a minor extent by CYP2C9.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 17-11-21: acalabrutinib en avapritinib koppelen.
Stockley, PubMed: niets.

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.
Source: PBPK DDI Report, Table 1.

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ogasawara K. Cancer Chemother Pharmacol 2021 May 21. Online ahead of print. doi: 10.1007/s00280-021-04292-4. CV%: geometric percent coefficient of variation	fedratinib + rifampicine, efavirenz	-rifampicine: \downarrow AUC $^{\infty}$ fedratinib met 81% en Cmax met 70%, terminale t1/2 72 \rightarrow 126 h; -efavirenz: \downarrow AUC $^{\infty}$ fedratinib met 47% en Cmax met 30%, terminale t1/2 niet veel gewijzigd (83 resp. 94 h) Regime: fedratinib 500 mg 1-malig op dag 1 en dag 17, rifampicine 600 mg/dag of efavirenz 600 mg/dag op dag 9–18; studie met 30 gezonde mannen en vrouwen (n=16 resp. n=14). Auteurs: although a prolonged terminal t1/2 was observed when coadministered with rifampin, this should be interpreted in light of the following findings. First, the terminal phase of F is likely to reflect redistribution and not elimination, which is supported by the large peripheral Vd in the population PK model and no apparent change in terminal t1/2 of F in the presence of ketoconazole. Second, the duration of PK sampling in this study (192 h postdose) was much longer than other studies (e.g. 24 h postdose for ruxolitinib). In addition, the terminal t1/2 of F when coadministered with rifampin showed larger variability (CV of 83%) compared with that without CYP3A4 inducers (CV% of 19-21%) or with efavirenz (CV% of 18%). Furthermore, it is important to note that the terminal t1/2 of F does not contribute to the overall AUC as demonstrated by significant differences in terms of a much shorter effective t1/2 of appr. 41 h compared to that of the terminal t1/2 of appr 114 h. Therefore, caution is needed in interpreting the change in F terminal t1/2 by rifampin and comparing with other tyrosine kinase inhibitors.	3A
SPC + EPAR Inrebic	fedratinib + rifampicine resp + efavirenz fedratinib + fenytoïne	getallen uit Ogasawara 2021. \downarrow AUC $^{\infty}$ fedratinib met ong. 80% en Cmax met 70% \downarrow AUC $^{\infty}$ fedratinib met 46.8% en Cmax met 28.5% \downarrow AUCinf fedratinib met ong. 50% Regime: fedratinib 500 mg 1-malig, fenytoïne 600 mg 1dd \rightarrow GIC: geen verdere informatie over studie-opzet, hoeveel dagen fenytoïne, vrijwilligers of patient.	2A 1-2A
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 + rifampicine	\downarrow AUCinf gilteritinib met 72% en \downarrow Cmax met 26% Regime: cohort 1 (n=21) gilteritinib 10 mg eenmalig op dag 1, cohort 2 (n=20) rifampicine 600 mg 1dd op dag 1-21, gilteritinib 20 mg eenmalig op dag 8, gezonde personen, open-label parallel-groep studie \rightarrow GIC: parallel groep studie, maar de gebruikte dosis gilteri-tinib was 10 mg in de groep zonder en 20 mg in de groep met rifampicine. Auteurs: coadministration with combined P-gp and strong CYP3A inducers is prohibited because of the significant reduction in gilteritinib exposure.	3A
SPC Xospata	gilteritinib + rifampicine	getallen als James 2020. \downarrow AUCinf gilteritinib met 70% en \downarrow Cmax met 27%. Regime: gilteritinib 20 mg eenmalig, rifampicine 600 mg, gezonde personen.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Inrebic	fedratinib + CYP3A4-inductoren	vermijd middelen die CYP3A4 matig tot sterk stimuleren
SPC Xospata	gilteritinib + inductoren	vermijd combinatie met sterke CYP3A/P-gp-inductoren

		<p>gilteritinib wordt voornamelijk via CYP3A4 gemetaboliseerd; primaire metabolieten zijn M17 (via N-dealkylering en oxidatie), M16 en M10 (via N-dealkylering); geen van deze 3 metabolieten overschreed 10% van de totale blootstelling aan het oorspronkelijke middel.</p> <p>p.42 In vitro metabolism by other CYP enzymes (1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A5) was negligible.</p>
<p>James AJ. Clin Pharmacokinet 2020;59:1273-1290. doi: 10.1007/s40262-020-00888- w.</p> <p>*defined as the sum of patients achieving complete response, complete response with incomplete hematological recovery or with incomplete platelet recovery</p>	gilteritinib	<p>Fig. 3 Relationship between gilteritinib trough concentration and clinical response. Numbers inside the bars represent the number (<i>n</i>) of patients achieving each response, while the proportion (%) of patients achieving each response is represented on the y axis. All patients who received at least one dose of the study drug for whom sufficient plasma concentration data were available to facilitate the derivation of at least one pharmacokinetic (PK) parameter, and for whom the time of dosing on the day of sampling was known, were included in the analysis. <i>CRc</i> composite complete response, <i>n</i> number of patients, <i>NE</i> not evaluable, <i>NR</i> no response, <i>PR</i> partial response</p> <p>At doses of ≥ 80 mg, gilteritinib steady-state <i>C</i>_{trough} was associated with greater therapeutic effect. Composite complete response* occurred more commonly in patients with gilteritinib steady-state <i>C</i>_{trough} ≥ 100 ng/mL (Fig. 3), which can be achieved at QD gilteritinib doses of ≥ 80 mg.</p>

Opmerkingen

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

Stockley, PubMed: niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Capmatinib/Selpercatinib + CYP3A4-inductoren	P1
---	-----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Retsevmo	selpercatinib + rifampicine	selpercatinib: ↓AUC met 87% en ↓Cmax met 70% Regime: selpercatinib 160 mg 1x, met rifampicine (multiple-dose steady-state) → GIC: geen details omtrent dosering en duur gebruik rifampicine, patient of vrijwilliger	1A
Cui X. J Clin Pharmacol 2023;63:228-238.	capmatinib + rifampicine	↓AUC capmatinib met 66.5%, ↓Cmax met 55.9% en ↑ Cl/F 1.9x; geen wijziging Tmax en t1/2. ↓AUC meest gevormde metaboliet CMN288 (inactief) met 31%, geen wijziging Cmax. Regime: capmatinib 400 mg eenmalig op dag 1 en 10, rifampicine 600 mg 1 dd op dag 5-13, open label studie onder 26 gezonde personen.	3A
SPC + EPAR Tabrecta	capmatinib + rifampicine	getallen als Cui 2023. ↓ AUC capmatinib met 67% en ↓Cmax met 56%. Regime: rifampicine 600 mg 1 dd gedurende 9 dagen, capmatinib 400 mg eenmalig, studie onder 26 gezonde personen.	2A
SPC Tabrecta	capmatinib + efavirenz	simulatie met PBPK-modellen: ↓AUC0-12u capmatinib met 44% en ↓Cmax met 34%. Regime: efavirenz 600 mg/dag gedurende 20 dagen, capmatinib 400 mg eenmalig.	1A

Overig	Stof	Effect	
SPC Retsevmo	selpercatinib + inductoren	combinatie met sterke CYP3A4-inductoren wordt ontraden	
EPAR Retsevmo	selpercatinib + CYP3A4-inductoren	p.52 In silico <i>moderate</i> CYP3A4 inducers caused a decrease in the single dose AUC of selpercatinib of 36-47% (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 Tabrecta	capmatinib + rifampicine, efavirenz	advies: combinatie met sterke CYP3A-inductoren vermijden. Voorzichtig bij combinatie met matige CYP3A-inductoren. Een verlaging van de blootstelling aan capmatinib kan de antitumoractiviteit verminderen.	
EPAR Tabrecta	capmatinib	clinical activity was observed at the dose levels of 400 mg tablet 2dd or 600 mg capsule 2dd in the dose finding study in subjects with MET-dysregulated NSCLC and was not evident at lower dose levels. No dose response-response evaluations have been conducted for doses below 200 mg 2dd. Therefore, an uncertainty remains, if the dose can be reduced below the 200 mg, if the higher doses are not tolerated well.	

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-3-23: capmatinib, selpercatinib koppelen.

Stockley: -

PubMed: niets op selpercatinib and drug interaction

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Zanubrutinib + CYP3A4-inductoren	P2
---	-----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Mu S. Cancer Chemother Pharm 2020;85:391-9.	zanubrutinib + rifampicine	↓AUC zanubrutinib met 93.6% (3524→261 h.ng/mL), Cmax met 92.1% (532→42 ng/ml) en schijnbare t1/2 6.8→4.8 h ; Geen verschil in PK zanubrutinib tussen Asian and non-Asian subjects. Regime: zanubrutinib 320 mg 1-malig op dag 1 en dag 10, rifampicine 600 mg 1dd op dag 3-11; studie met 20 vrijwilligers.	3A
Tariq B. Clin Pharmacol Drug Dev 2023;12:832-8. NCT04470908	zanubrutinib + rifabutine	↓AUC zanubrutinib met 43% (2780 →1590 h.ng/ml), Cmax met 48% (489 →253 ng/ml), t1/2 6.5→6.0h Regime: zanubrutinib 320 mg 1x op dag 1 en 11 (lege maag), rifabutine 300 mg/dag op dag 3-11 (met eten): studie met 13 mannelijke vrijwilligers.	3A
SPC + EPAR Brukinsa	zanubrutinib + rifampicine	↓AUC zanubrutinib met 93% en Cmax met 92% Regime: meerdere doses rifampicine, vrijwilligers → Mu 2020.	1A
	zanubrutinib + rifabutine	↓AUC zanubrutinib met 44% en Cmax met 48% Regime: meerdere doses rifabutine, vrijwilligers → Tariq 2023.	1A
Brukinsa FDA prod.label	zanubrutinib + rifampicine, efavirenz	observed: ↓AUC zanubrutinib met 93% en Cmax met 92% door rifampicine predicted: ↓AUC zanubrutinib met 60% en Cmax met 58% door efavirenz	1A
Wang K. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021;10:441-54.	zabrutinib + inductoren	PBPK model: model predictions were generally within 1.5-fold of the observed clinical data. Strong and moderate CYP3A inducers may decrease zanubrutinib exposures by two- to three-fold or greater.	0-1A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Brukinsa	zanubrutinib + CYP3A-inductoren	vermijd krachtige en matige CYP3A-inductoren, voorzichtig bij lichte CYP3A-inductoren p.36 BGB-3111 is a substrate of CYP3A4. p.62 Zanubrutinib as a victim of DDI of rifampin was investigated in clinical Study BGB-3111-104. The Z model was used to predict the DDI potential with strong CYP3A4 inducers, rifampicin and carbamazepine, respectively, and moderate CYP3A4 inducer, efavirenz. Data from DDI study BGB-3111-112 with co-administration of rifabutin (moderate CYP3A inducer) have also been submitted and the SmPC amended accordingly. p.75 In Silico: a verified PBPK model was used to predict the DDI potential when co administered with various CYP3A inducers. To maximize the impact of the CYP- modulators on steady-state Z exposure, CYP inducers were administered for 14 days and 7 days prior to starting Z administration. The DDI were obtained for Z co- administered with: d. Strong CYP3A4 inducers: rifampicin (600 mg QD) and carbamazepine (400 mg BID); e. Moderate CYP3A4 inducer: efavirenz (600 mg QD)
Brukinsa FDA prod.label	zabrutinib + inductor	zelfde advies als SPC, vermijd

Zhang H. Pharmacol Res Perspect 2021;9:e00870.	zabrutinib	In vitro study. Phenotyping studies indicate CYP3A is the major CYP isoform responsible for zanubrutinib (Z) metabolism. Z showed mild reversible inhibition with half maximal inhibitory concentration (IC50) 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, OATP1B3, OAT1, and OAT3 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 15-3-23: zanubrutinib koppelen.

Stockley: -
PubMed: verder niets

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Pemigatinib/Pirtobrutinib/Encorafenib + CYP3A4-inductoren	Q
--	---

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ji T. Eur J Clin Pharmacol 2021;77:1887-97.	pemigatinib + rifampicine	↓AUC pemigatinib met 85% en Cmax met 62%. Regime: alles op lege maag; pemigatinib 13.5 mg 1x op dag 1 en 11; rifampicine 600 mg/dag op dag 4-12; studie met 18 vrijwilligers.	3A
SPC + EPAR Pemazyre	pemigatinib + rifam	getallen & regime uit Ji 2021.	1A
Spc + EPAR Jaypirca	pirtobrutinib + rifampicine	↓ AUC pirtobrutinib met 71% en Cmax met 42%. Regime: pirtobrutinib 200 mg 1x, rifampicine 600 mg 'repeated'; studie met 24 vrijwilligers.	2A
Jaypirca prod.label USA	pirtobrutinib + rifampicine, efavirenz	rifampin decreased the AUC of pirtobrutinib by 71%. Efavirenz (moderate CYP3A inducer) is predicted to decrease the AUC of pirtobrutinib by 49%.	2A 1A

Overig	Stof	Effect	
SPC + EPAR Pemazyre	pemigatinib + CYP3A4-inductoren	vermijd sterke CYP3A4-inductoren; indien andere inductoren (bijv. efavirenz) nodig zijn, moeten deze worden gebruikt onder strikt toezicht. → GIC: efavirenz is ook sterke inductor.	
SPC + EPAR Jaypirca	pirtobrutinib + CYP3A4-inductoren	hoewel deze afname van de blootstelling naar verwachting niet klinisch relevant is, dienen sterke CYP3A-inductoren vermeden te worden, indien mogelijk. EPAR: overall, no statistically significant relationship between pirtobrutinib exposure and investigated efficacy and safety measures were suggested over the dose range of 25 to 300 mg QD.	
Jaypirca prod.label USA	pirtobrutinib + CYP3A4-inductoren	avoid concomitant use. If concomitant use with moderate CYP3A inducers is unavoidable and the current dosage of JAYPIRCA is 200 mg OD, increase the dose to 300 mg. If the current dosage is 50 or 100 mg OD, increase by 50 mg.	
Piscitelli J. Cancer Chemother Pharmacol 2024;94:337-47.	encorafenib + modafinil (deze is actie Nee, een andere interactie)	↓encorafenib C _{max} by 20.2% and AUC _{last} by 23.8% by steady-state modafinil; metabolite LHY746 exposures were not substantially changed. Methods: modafinil 400 mg QD on Day 15 through Day 21. Encorafenib 450 mg QD and binimetinib 45 mg BID were administered starting on Day 1; study in 11 PK evaluable patients with BRAF V600-mutant advanced solid tumors. Conclusion: modafinil had a weak effect on encorafenib PK.	
SPC Braftovi	encorafenib + CYP3A4-inductoren	Modafinil: als Piscitelli 2024. Overweeg alternatieven zonder tot matige CYP3A-inductie. Combinatie met een sterke CYP3A4-inductor is niet beoordeeld in een klinisch onderzoek. Een vermindering van de blootstelling aan encorafenib is echter waarschijnlijk en kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van encorafenib. Modafinil is een matige CYP3A4-inductor.	

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 2-10-2024: + pemigatinib, pirtobrutinib. Tevens + encorafenib, ook al is er geen onderbouwing (behalve voor modafinil en die is actie Nee); afname AUC en Cmax wordt verwacht, dit is echter nog niet onderzocht; wel is bekend dat de matige inductor modafinil de AUC met 24% verlaagt en Cmax met 20%.

Stockley: - (pemigatinib); Rifampicine: severe, avoid, theoretical (encorafenib).
PubMed: niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Selumetinib + CYP3A4-inductoren	R
--	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Dymond AW. Eur J Clin Pharmacol 2017;73:175-184. doi: 10.1007/s00228-016-2153-7.	selumetinib + rifampicine	↓ AUC selumetinib met 51% en Cmax met 26% door rifampicine; ↓ AUC actieve metaboliet N-desmethylselumetinib met 55% en Cmax met 18%. Regime: selumetinib 75 mg eenmalig op dag 1 en dag 12, rifampicine 600 mg 1 dd op dag 4-14, studie onder 22 gezonde personen.	3A
SPC + EPAR Koselugo	selumetinib + rifampicine efavirenz	resultaten als Dymond 2017. Een sterke CYP3A4-inductor verminderde de Cmax van selumetinib met 26% en de AUC met 51%. p.59 <i>In silico</i> PBPK modellering was applied to estimate the effects of mild and moderate inducers of CYP3A4. The moderate inducer efavirenz was predicted to decrease exposure by 38%; the mild inducer dexamethasone was predicted not to affect the exposure to selumetinib. (getallen Cohen-Rabbie)	2A 0-1A
Cohen-Rabbie S. J Clin Pharmacol 2021;61:1493-1504. doi: 10.1002/jcph.1935.	selumetinib + rifampicine, efavirenz, dexamethason	uitkomsten voorspeld op basis van PBPK-model; ↓ AUC en Cmax selumetinib door: -rifampicine: AUC met 70%, Cmax met 56% -efavirenz: AUC met 38%, Cmax met 22% -dexamethason: geen effect	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Koselugo	selumetinib + sterke/matige CYP3A4-inductoren	vermijd combinatie met sterke of matige CYP3A4-inductoren.

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		