

Vinflunine + CYP3A4-remmers

M1059

DVFL = 4-Odeacetyl-vinflunine, actieve metaboliet

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Javlor	vinflunine + ketoconazol	toename blootstelling vinflunine met 30% en DVFL met 50%. Regime: ketoconazol 400 mg 1dd gedurende 8 dagen, fase I-onderzoek. Combinatie met sterke CYP3A4-remmers (zoals ritonavir, ketoconazol, itraconazol) vermijden.	1A
EPAR Public Assessment Javlor	vinflunine + ketoconazol	p. 26 In vivo, fase I-studie BMS CA183009: zelfde info als in SPC. p.79: toename van 31% in 'dose normalised' AUC _{inf} vinflunine, toename 31% in 'dose-normalized' AUC _{0-96h} DVFL en toename 49% in 'dose-normalized' AUC _{0-168h} DVFL. Geen invloed op 'dosenormalized' C _{max} van een 20 min i.v.-infusie vinflunine. Wel toename 'dose-normalized' C _{max} DVFL met 17%. The MTD of vinflunine is defined as 160 mg/m ² when co-administered with 400 mg of ketoconazole.	1A

Overig	Stof	Effect
EPAR Public Assessment Javlor	vinflunine + CYP3A4-remmers	p. 31 According to Weaver's algorithm and the FDA Guidance, the potential DDI risk when combined with vinflunine was likely for ketoconazole, itraconazole and ritonavir, which may significantly inhibit vinflunine metabolism in the clinical setting.

Opmerkingen

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

Idem 20-7-2011: Actie Nee, alleen een kinetische interactie is gezien, en geen neurotoxiciteit.

Behalve ketoconazol ook de standaardlijst 'krachtige' CYP3A4-remmers koppelen (claritromycine, erytromycine, ketoconazol, itraconazol, voriconazol). Deze analogie mag, er is geen escaperoute.

Niet in Hansten of Stockley.

PubMed: vinflunine + itraconazol, posa, vori, claritro, erytro: --. Wel 1 studie in humane levermicrosomen met ketoconazol: vinflunine is rapidly metabolized in human liver microsomes, and CYP3A4 is the major human CYP450 involved in the metabolism of vinflunine (Zhao XP. Acta Pharmacol Sin 2007).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Nee	10 april 2019