

Brentuximab vedotin + Ketoconazol/rifampicine

MFB 1151A

MMAE = monomethyl auristatine E, 'microtubule disrupting agent'

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Adcentris	brentuximab + ketoconazol	toename blootstelling aan de antimicrotubulaire stof MMAE met ongeveer 73%, zonder dat de plasma-blootstelling aan brentuximab vedotin veranderde.	1A
	brentuximab + rifampicine	afname blootstelling aan MMAE met ong. 31%; geen effect op de plasmablootstelling brentuximab vedotin	1A
Adcentris Prescribing Information USA. www.adcetris.com. Geraadpleegd 18-10-2012	brentuximab + ketoconazol	toename MMAE met 34% door ketoconazol; monitoren op perifere neuropathie en neutropenie, dan dosis verlagen of uitstellen	1A
	brentuximab + rifampicine	afname MMAE met 46% door rifampicine	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Adcentris	brentuximab + ketoconazol	de incidentie van neutropenie kan dan ook toenemen bij combinatie met sterke CYP3A4- en P-gp-remmers. Bij neutropenie, zie dosisaanbevelingen bij neutropenie.
Adcentris Prescribing Information USA.	brentuximab	MMAE is in vitro substraat voor en remmer van CYP3A4/5, en substraat voor P-gp (maar geen sterke remmer van P-gp).

Opmerkingen

GIC: in SPC staan andere getallen dan in de FDA-goedgekeurde productinformatie. Ketoconazol verhoogt de blootstelling met 73% (SPC) of met 34% (FDA). Rifampicine verlaagt met 31% (SPC) of met 46% (FDA).

Reactie CBG: "dit zit 'm in de studie-opzet en het effect van multiple-dosing op MMAE-blootstelling. Adcentris wordt elke 3 weken gegeven: dag 1 is naar PK gekeken zonder ketoconazole/rifampicine respectievelijk.

10 Dagen na de 1e toediening wordt begonnen met ketoconazol/rifampicine. Dan wordt op dag 21 de volgende dosis Adcetris gegeven in aanwezigheid van ketoconazole/rifampicine en kinetiek wordt weer gemeten. Als je dag 21 MMAE met dag 1 MMAE vergelijkt krijg je de getallen van FDA: 34% verhoging door ketoconazol en 46% verlaging door rifampicine.

MAAR als je helemaal niets toevoegt is de blootstelling van MMAE op dag 21 21% lager ten opzichte van dag 1. Dus als je dag 21 zonder iets vergelijkt met dag 21 +ketoconazol/rifampicine is de verhoging van MMAE veroorzaakt door ketoconazol groter en de verlaging van MMAE door rifampicine minder. Dit zijn de getallen die in de SPC van de EMA staan: 31% verlaging door rifampicine en 73% verhoging door ketoconazol.

We snappen dat dit voor de voorschrijver niet zichtbaar is, en in het algemeen kan dan ook gesteld worden dat de interactiegegevens in rubriek 4.5 van het SPC richtinggevend zijn. Het geeft aan dat er interacties zijn en dat de voorschrijver hier rekening mee dient te houden. De interactiegegevens leiden bijvoorbeeld (vrijwel) nooit tot dosisadviezen."

Adcentris Prescribing Information USA: brentuximab vedotin bestaat uit 3 componenten, het CD30-specifieke antilichaam cAC10, het 'microtubule disrupting agent' MMAE, en een linker die deze 2 componenten verbindt. MMAE ontregelt het microtubule netwerk in cellen en veroorzaakt apoptotische celdood.

PubMed: niets op brentixumab + ketoconazol/rifampicine. 1 hit op 'drug interaction', een review dat dezelfde getallen noemt als Adcentris (Minich SS. Ann Pharmacother 2012;46:377-83).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	15 maart 2023

Polatuzumab vedotin + Ketoconazol/Rifampicine

B

MMAE = monomethyl auristatine E, 'microtubule disrupting agent', komt vrij uit polatuzumab vedotin

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Polivy PBPK model = physiologically based pharmacokinetic model	polatuzumab vedotin + CYP3A4- en P-gp-remmers	toename ongeconjugueerd MMAE 1.48x door sterke CYP3A4- en P-gp-remmer zoals ketoconazol PBPK model met sterke CYP3A4- en P-gp-remmer zoals ketoconazol	1A
Polivy FDA product label www.fda.gov	polatuzumab vedotin + ketoconazol	voorspelde toename ongeconjugueerd MMAE 1.45x door ketoconazol	1A
Polivy FDA product label www.fda.gov	polatuzumab vedotin + rifampicine	voorspelde afname ongeconjugueerd MMAE met 63% door rifampicine	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Polivy	polatuzumab vedotin + CYP3A4- en P-gp-remmers	geen humane interactiestudies gedaan voorzichtig bij combinatie, let op tekenen van toxiciteit
SPC + EPAR Polivy	polatuzumab vedotin + inductoren	geen humane interactiestudies gedaan CYP3A4-inductoren kunnen AUC ongeconjugueerd MMAE verminderen
Polivy FDA product label www.fda.gov	polatuzumab vedotin	geen humane interactiestudies gedaan

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen: PBPK-data per keer bekijken, score 0-1. In dit geval 1.

PubMed: niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Enfortumumab vedotin + Ketoconazol/rifampicine

C

MMAE = monomethyl auristatine E, 'microtubule disrupting agent'

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Padcev Prescribing Information USA. https://www.padcev.com/ Geraadpleegd 11-10-2022	enfortumumab vedotin + ketoconazol/ rifampicine	-ketoconazole: concomitant use is predicted to increase unconjugated MMAE Cmax by 15% and AUC by 38%. -rifampicin: concomitant use is predicted to decrease unconjugated MMAE Cmax by 28% and AUC by 53%.	0-1A

Overig	Stof	Effect
SPC Padcev fysiologiegebaseerd farmacokinetisch (PBPK) model ADC: antilichaam-geneesmiddelconjugaat	enfortumumab vedotin + ketoconazol/ rifampicine	Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd naar geneesmiddelinteracties met enfortumab vedotin. -ketoconazol: naar verwachting zal de Cmax en AUC van ongeconjugueerd MMAE in geringe mate stijgen, zonder dat de ADC-blootstelling verandert (obv PBPK model) -rifampicine: naar verwachting zal de Cmax en AUC van ongeconjugueerd MMAE met matig effect dalen, zonder dat de ADC-blootstelling verandert. Mogelijk wordt de totale impact van rifampicine op de Cmax van MMAE onderschat in het PBPK-model.
SPC Padcev	enfortumumab vedotin + CYP3A4-remmers/ inductoren	Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met CYP3A4-remmers; monitor op tekenen van toxiciteit bij sterke CYP3A4-remmers Sterke CYP3A4-inductoren kunnen de blootstelling aan ongeconjugueerde MMAE met matig effect verminderen.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 15-3-23: + enfortumab vedotin

PubMed: niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		