

Enzalutamide + Itraconazol

M 1187A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gibbons JA. Clin Pharmacokinet 2015;54:1057-69. doi: 10.1007/s40262-015-0283-1.	enzalutamide + itraconazol	toename AUC enzalutamide plus actieve metaboliet 1.3x Regime: enzalutamide 160 mg 1-malig op dag 1 en 4, itraconazol 200 mg 1dd op dag 1-21; 14 vrijwilligers	3A
SPC Xtandi EPAR Xtandi M1: inactive metaboliet M2: actieve metaboliet	enzalutamide + itraconazol	- enzalutamide: toename AUC met 41%, Cmax onveranderd - som ongebonden enzalutamide plus actieve metaboliet: toename AUC met 27%, Cmax onveranderd. Regime: itraconazol 200 mg 1dd gedurende 21 dagen en op dag 4 enzalutamide 160 mg 1-malig, gezonde mannelijke proefpersonen (studie 9785-CL- 0006). A small rise in M1 levels was seen when itraconazole was discontinued. Itraconazol did not seem to affect M1 whereas the AUC of M2 was slightly increased (20%).	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Xtandi	enzalutamide + CYP3A4- remmers	geen dosisaanpassing nodig bij combinatie met CYP3A4- remmers; CYP3A4 speelt een kleine rol bij het metabolisme van enzalutamide.
EPAR Xtandi MTD: maximum tolerated dose	enzalutamide	p. 43 ev - Study S-3100-1-01: dose-escalation study, the MTD was determined to be 240 mg/day, based upon the occurrence of dose-limiting toxicities as well as adverse events of fatigue leading to dose reductions at higher doses. During this study 5 dose-limiting toxicities were observed in 4 patients: seizure (n=3, doses 360 - 480 mg - 600 mg/day) and rash (n=1 at 600 mg/day). Dose-dependent increase in fatigue leading to dose reduction: no incidence at 150 mg/day, 2.9% incidence at 240 mg/day, 7.5% incidence at 360 mg/day, and 20.0% incidence at 480 mg/day.

Opmerkingen

PubMed: 0 hits op enzalutamide + di of itraconazol, rifampicine

Stockley, Hansten, niet in Hansten PhD ea. The top 100 Drug Interactions. 2013 Edition.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	27 januari 2016

Darolutamide + Itraconazol

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Zurth C. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2019;44: 747–59. doi: 10.1007/s13318-019- 00577-5	darolutamide + itraconazol	toename AUC darolutamide 1.7x en Cmax 1.4x bij itraconazol steady state tov geen gebruik itraconazol; Regime: darolutamide 600 mg 1-malig op dag 5, itraconazol 200 mg 2dd op dag 1 en 200 mg 1dd op dag 2-7 dagen; 15 vrijwilligers. Auteurs: weak sensibility darolutamide voor CYP3A4-remming (immers bij een gevoelig 3A4-substraat als midazolam is de toename AUC >5x bij combi met een sterke CYP3A4-remmer) Itraconazol remt CYP3A4, P-gp en BCRP	3A
SPC Nubeqa	darolutamide + itraconazol	getallen uit Zurth 2019 EPAR p.52: toename AUC darolutamide 1.75x, (S,R)- 1.7x, (S,S)- 1.76x, keto-darolutamide 1.8x toename Cmax darolutamide 1.36x, (S,R)- 1.5x, (S,S)- 1.38x, keto-darolutamide 1.39x	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Nubeqa	remmers van CYP3A4, P-gp of BCRP remmers van CYP3A4 en P-gp	er wordt geen klinisch relevante interactie verwacht bij combinatie met remmers van CYP3A4, P-gp of BCRP; krachtige remmers van zowel CYP3A4 als P-gp: combinatie kan, controleer vaker op bijwerkingen (oa vermoeidheid, ischemische hartziekte, neutropenie, stijging ASAT en bilirubine); EPAR p.52: weak sensibility voor CYP3A4-remming
SPC Nubeqa	remmers van UGT1A9	er wordt geen klinisch relevante interactie verwacht bij combinatie met remmers van UGT1A9; toename AUC darolutamide 1.2x door remmer van UGT1A9, bleek uit farmacokinetische populatie-analyse →GIC: geen specificatie UGT1A9-remmer, ook niet in EPAR p. 56. Werkgroep Interacties Oncologische middelen: niets mee doen.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen: alleen itraconazol koppelen obv bewijs. Darolutamide is substraat voor CYP3A4 (hoodroute), P-gp, BCRP en UGT1A9. Er zijn alleen gegevens voor itraconazol, dit remt CYP3A4, P-gp en BCRP.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	30 september 2020

Tucatinib/Vemurafenib + Itraconazol

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Tukysa ONT-993: meest gevormde metaboliet, a potency corrected exposure of less than 10% of tucatinib.	tucatinib + itraconazol	↑AUC tucatinib 1.3x en Cmax 1.3x; a slightly higher exposure to ONT-993. Regime: tucatinib 300 mg 1-malig, itraconazol 200 mg 2dd → GIC: geen details omtrent duur gebruik itraconazol, patient of vrijwilliger. EPAR: these findings are not considered of clinically relevant magnitude.	1A
Zhang W. Clin Pharmacol Drug Dev 2021;10:39-45.	vemurafenib + itraconazol	↑steady state AUC en Cmax vemurafenib 1.4x Regime: vemurafenib 960 mg 2dd op dag 1-40, itraconazol 200 mg 1dd op dag 21-40; studie met 8 patienten with BRAF ^{V600} mutation-positive metastatic malignancies. Auteurs: coadministration of itraconazole resulted in a modest increase in exposure of vemurafenib at steady state and was generally well tolerated.	2-3A
SPC Zelboraf rev22 24-11-2021	vemurafenib + itraconazol	↑steady state AUC vemurafenib 1.4x door gelijktijdig itraconazol	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Tukysa	tucatinib + sterke CYP3A4-remmers	dosisaanpassing is niet nodig
EPAR Tukysa	tucatinib	p.43 Tucatinib is primarily metabolised by CYP2C8 (75%) and by a minor degree by CYP3A (10%). Aldehyde oxidase was determined to comprise approximately 15% of total tucatinib metabolism; 17 metabolites has been identified/characterised in humans. From these nine metabolites are unknown and found in very low quantities. Tucatinib and the major metabolite ONT-993 were the most abundant compounds accounting for 79.7% and 9.65% of total plasma radioactivity (AUC0-24h), respectively. According to non-clinical data the predominant circulating metabolite ONT-993 has a potency corrected exposure of less than 10% of tucatinib.
Tukysa FDA prod.label	tucatinib	zelfde info als SPC en EPAR.
SPC Zelboraf	vemurafenib + sterke remmers	voorzichtig bij combinatie met sterke remmers van CYP3A4, glucuronidering en/of transporteiwitten. Controleer op veiligheid en pas zo nodig dosis aan. In vitro-studies lijken aan te geven dat CYP3A4-metabolisme en glucuronidering verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van vemurafenib. Uitscheiding via de gal blijkt een andere belangrijke eliminatieroute te zijn. In vitro-studies hebben aangetoond dat vemurafenib een substraat is van de effluxtransporters Pgp en BCRP.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-03-23: tucatinib, vemurafenib koppelen.

PubMed: geen hits behalve Zhang 2021. Niets op andere CYP3A4-remmers.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	15 maart 2023

Sotorasib + Itraconazol

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Cardona P. Clin Pharmacol Drug Dev 2024;13:810-8.	sotorasib + itraconazol	↑sotorasib AUC _{inf} 1.26x, Cmax 1.04x (niet significant) Regime: sotorasib 960 mg eenmalig op dag 1+6, itraconazol 200 mg 2x op dag 3 en 200 mg 1dd op dag 4-6; studie met 14 gezonde personen. Auteurs: these results support sotorasib can be given together with strong CYP3A4 inhibitors.	3A
SPC + EPAR Lumykras	sotorasib + itraconazol	getallen als Cardona 2024: ↑ AUC 1.26x, effect op Cmax niet significant door itraconazol 200 mg dd bij 14 gezonde personen.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Lumykras	sotorasib + CYP3A4-remmers sotorasib	geen dosisaanpassing nodig niet-lineaire farmacokinetiek bij doses tussen 180 en 960 mg 1 dd, aangezien Cmax en AUC0-24 uur minder dan dosisproportioneel waren. De Cmax- en AUC0-24 uurwaarden na meervoudige doses waren vergelijkbaar voor alle doseringsschema's van 180 mg 1 dd tot 960 mg 1 dd.
EPAR Lumykras	sotorasib	p.44: based on in vitro investigations using human recombinant CYP enzymes, sotorasib was found to be predominantly metabolised by CYP3A4 and to a lesser extent by CYP3A5 and 2C8. p.53: CYP3A4 contribution was shown to be moderate, of roughly 30%.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen: actie Nee. Alleen itraconazol koppelen (en niet standaardlijst CYP3A4-remmers), sotorasib is substraat voor CYP3A4 (30%), CYP3A5 en CYP2C8, en wordt getransporteerd door P-gp.

Pubmed jan 2024: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	2 oktober 2024