

Abirateron + Ketoconazol

M1189

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bernard A. Clin Pharmacol Drug Dev 2015;4:63-73. doi: 10.1002/cpdd.132.	abirateron + ketoconazol	toename AUC abirateron 1.15x en Cmax 1.09x, t1/2 van 14.8 naar 15.4h. Geen klinisch relevante interactie. Regime: abirateronacetaat 1000 mg 1x op dag 1 en 14, ketoconazol 400 mg/dag op dag 11-16, 20 gezonde proefpersonen. Werkgroep Interacties Oncologische middelen: vreemd dat de t1/2 vrijwel niet verandert door ketoconazol. Mogelijk betreft het een effect op de absorptie en geen CYP3A4-remming.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Zytiga 25/07/2013 www.janssennederland.nl/sites/stage-janssen-emea-nl.emea.cl.datapipe.net/files/Zytiga_SPC_1.pdf. Geraadpleegd 20-9-2013.	abirateron + ketoconazol	gelijktijdige toediening van ketoconazol had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van abirateron bij gezonde vrijwilligers. Bij patiënten die eerder voor prostaatkanker zijn behandeld met ketoconazol kunnen lagere responscijfers worden verwacht.
EPAR Zytiga 23-9-2011	abirateron	p.35 No Dose Limiting Toxicities (DLTs) were observed in early dose-finding studies even at the 2000 mg/day dose, the choice of the 1000 mg/day dose that was taken forward in clinical development was questioned.
Zytiga Prescribing Information (USA). www.zytiga.com/sites/default/files/pdf/full_product_information.pdf. Geraadpleegd 8-10-2013	abirateron + ketoconazol	In a dedicated drug interaction trial, co-administration of ketoconazole, had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of abiraterone.
Ryan CJ. J Clin Oncol 2010;28:1481-8.	abirateron + ketoconazol CRPC: castration-resistant prostate cancer	fase I dosis-escalatie studie, geen interactiestudie. Ter info. - daling PSA $\geq$ 50% op week 12 bij 18 van 33 patiënten (55%), inclusief 9 van 19 patients (47%) met eerdere ketoconazoltherapie en 9 van 14 patients (64%) zonder eerdere ketoconazol therapie; - bijwerkingen vooral graad 1 of 2; geen dosisbeperkende bijwerkingen; verder hypertensie graad 3 (12%) en hypokK graad 3 (6%) of graad 4 (3%). Regime: abirateronacetaat 250, 500, 750 of 1000 mg/dag; 33 mannen met chemotherapie-naïeve progressieve CRPC, waarvan 19 (58%) eerder ketoconazol kregen voor CRPC.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties met oncologische middelen: gezien de geringe wijziging in t1/2 (zie Chien 2013) kan het mechanisme niet 'remming' zijn, maar wat dan wel? absorptie? Onduidelijk. GIC: daarom besloten alleen ketoconazol te koppelen en niet de standaardlijst CYP3A4-remmers.

PubMed sept 2013: 0 hits op abirateron + drug interaction + ketoconazol.

Stockley: is CYP3A4-substraat, doet verder geen uitspraak.

Hansten: --

Hansten PhD ea. The top 100 Drug Interactions. 2013 Edition: CYP3A4-substraat, sterke CYP2D6-remmer.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	8 januari 2014