

Dabrafenib/Tucatinib + Gemfibrozil

M 1191

hydroxydabrafenib, desmethyl-dabrafenib: actieve metabolieten
 carboxydabrafenib: inactieve metaboliet

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Tafinlar, Finlee	dabrafenib + gemfibrozil	toename AUC dabrafenib 1.47x, Cmax ongewijzigd; geen klinisch relevant effect op de systemische blootstelling aan dabrafenibmetabolieten ($\leq 13\%$). Regime: dabrafenib 75 mg 2dd, gemfibrozil 600 mg 2dd.	2A
SPC + EPAR Tukysa ONT-993: meest gevormde metaboliet, a potency corrected exposure of less than 10% of tucatinib.	tucatinib + gemfibrozil	\uparrow AUC tucatinib 3x en Cmax 1.6x; decreased ONT-993 exposure; Regime: tucatinib 300 mg 1-malig, gemfibrozil 600 mg 2dd; \rightarrow GIC: geen details omtrent duur gebruik gemfibrozil, patient of vrijwilliger.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Tafinlar, Finlee EPAR Tafinlar	dabrafenib + remmers	voorzichtigheid geboden bij combinatie met sterke remmers EPAR p. 40: Due to the small increase in exposure at an increase in dose at the highest tested doses, a maximum tolerated dose (MTD) was not reached in the dose-escalation study as dose escalation was stopped at 300 mg BID.
Tafinlar Prescribing Information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf geraadpleegd 10-12-2013	dabrafenib + gemfibrozil	Substitution of strong inhibitors of CYP3A4 or CYP2C8 is recommended during treatment with TAFINLAR. If concomitant use of strong inhibitors (e.g. ketoconazole, clarithromycin, gemfibrozil) of CYP3A4 or CYP2C8 is unavoidable, monitor patients closely for adverse reactions when taking strong inhibitors.
SPC Tukysa Tukysa FDA prod.label: zelfde info als SPC en EPAR	tucatinib + sterke CYP2C8-remmers	vermijd combinatie met sterke CYP2C8-remmers (GIC: welke?); als dit niet kan verlaag startdosis tucatinib tot 100 mg 2dd; na staken CYP2C8-remmer na 3x t _{1/2} remmer tucatinib hervatten op de dosis die werd ingenomen voordat de remmer werd gestart; monitor toxiciteit extra tijdens combinatie. \rightarrow GIC: gemfibrozil t _{1/2} 1.3-1.5 uur, dit is dermate kort dat we daar geen rekening mee houden 'na staken'; carboxylmetaboliet (geringe farmacologische activiteit) t _{1/2} 20 uur; deze zal 2C8 weinig remmen. Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-03-23: passage mbt t _{1/2} weglaten uit advies.
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 (AUC _{0-24h}), respectively. According to non-clinical data the predominant circulating metabolite ONT-993 has a potency corrected exposure of less than 10% of tucatinib.

Opmerkingen

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

Werkgroep Interacties met Oncologische middelen 8-1-2014: dabrafenib wordt in alle melanoomcentra voorgeschreven, daarom actie Ja. Geen gemfibrozil geven.

Dabrafenib wordt gemetaboliseerd door CYP2C8 en CYP3A4. De actieve metabolieten hydroxydabrafenib en desmethyl-dabrafenib zijn substraat voor CYP3A4.

Stockley: -

PubMed: geen gegevens

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	15 maart 2023