

Midazolam + Dabrafenib/Lorlatinib

A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Nebot N. Clin Pharmacol Drug Dev 2021;10:1054-63. doi: 10.1002/cpdd.937.	midazolam + dabrafenib	↓midazolam Cmax met 47% en AUC met 65% Regime: midazolam 3 mg 1x op dag 1 & 8 & 22, dabrafenib 150 mg 2dd op dag 8-23, study in 16 patients with BRAF V600 mutation-positive tumors.	3A
SPC Tafinlar	midazolam + dabrafenib	getallen als Nebot 2021: ↓ AUC oraal midazolam met 65% en Cmax met 47% bij gelijktijdige toediening van herhaalde doses dabrafenib. EPAR geen extra info	1A
SPC/EPAR Lorviqua	midazolam oraal + lorlatinib	lorlatinib 25 mg: ↓ AUC midazolam met 61% en Cmax met 40% lorlatinib 150 mg: ↓ AUC midazolam met 62% en Cmax met 50% Regime: midazolam oraal 2 mg 1-malig, lorlatinib 25 mg/dag (n=3) resp. 150 mg/dag (n=3) gedurende 15 dagen bij patiënten in fase 1 studie. → GIC: onduidelijk waarom is gekozen voor 150 mg, de therapeutische dosis is 100 mg.	2A

Overig	Stof	Effect
Amerikaanse productinformatie Tafinlar. <a href="http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf">http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/202806s000lbl.pdf</a> geraadpleegd nov 2013	midazolam + dabrafenib	zelfde getallen als SPC. Substitute for these medications or monitor patients for loss of efficacy if use of these medications is unavoidable
SPC Lorviqua	midazolam oraal + lorlatinib	lorlatinib is matige CYP3A-inductor Advies: combinatie met CYP3A4/5-substraten met kleine therapeutische breedte vermijden.

**Opmerkingen**

PubMed, Hansten, Stockley: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	30 september 2020

# Midazolam + Zanubrutinib/Sotorasib

# B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ou YC. Br J Clin Pharmacol 2021;87:2926-36.	midazolam + zanubrutinib	↓AUC (26.93→14.27 h*ng/ml), ratio AUC 52.5%; ratio Cmax 70.17% Regime: single oral doses of probe drugs alone and after at least 8 days of treatment with zanubrutinib 160 mg 2dd; simultaneous doses of midazolam 2 mg (CYP3A) were administered on Day 1 and 14, single-sequence study in 18 healthy male volunteers. PK parameters were estimated from samples obtained up to 12 h post dose for zanubrutinib; 24 h for midazolam. Conclusions: Z 320 mg/day decreased the systemic exposure of CYP3A (mean reduction <50%).	3A
SPC + EPAR Brukinsa,  Brukinsa FDA product label.	midazolam + zanubrutinib	↓AUC midazolam met 47% en Cmax met 30%. → GIC: geen details omtrent duur gebruik zanubrutinib, patient of vrijwilliger; getallen lijken op Ou 2021. p.62 EPAR: zanubrutinib as a perpetrator was investigated in vivo in a cocktail DDI study.	1A
SPC + EPAR Lumykras	midazolam + sotorasib	↓midazolam Cmax met 48% en AUC met 53%. Regime: sotorasib 960 mg eenmalig, midazolam 2 mg eenmalig; studie onder 431 patiënten, hieronder substudie met midazolam gedaan bij klein deel van deze patiënten.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Brukinsa	substraten CYP3A4 + zanubrutinib	voorzichtig bij combinatie met CYP3A4-substraten met kleine therapeutisch breedte
EPAR Brukinsa  PBPK: physiologically-based pharmacokinetic model	zanubrutinib	p.62 The impact of administration of a PPI on zanubrutinib absorption was modelled by increasing gastric pH from 1.5 to 4.5 in the standard Simcyp healthy volunteer population (fasted model). The gastric effect of omeprazole on zanubrutinib PK was also investigated in vivo as part of Study BGB-3111-108. Zanubrutinib as a perpetrator was investigated in vivo in a cocktail DDI study (BGB-3111-108) with substrates for CYP3A4 (midazolam).
Wang K. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021;10:441-54. doi: 10.1002/psp4.12605.	substraten + zanubrutinib	PBPK model: model predictions were generally within 1.5-fold of the observed clinical data. The PBPK simulations showed that clinically relevant concentrations of Z as a DDI perpetrator, would have no or limited impact on the enzyme activity of CYP2B6 and CYP2C8.
SPC + EPAR Lumykras	CYP3A4- substraten + sotorasib	vermijd combinatie met CYP3A4-substraten met kleine therapeutische breedte. Indien niet mogelijk, pas dosis van het CYP3A4-substraat aan.

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 18-1-24: + zanubrutinib, sotorasib. De werkgroep Interacties Oncologische middelen heeft deze interacties 'doorgestuurd' naar de werkgroep Interacties & MFB's. Het betreft interacties waarbij het oncologisch middel als dader een effect heeft op stoffen waar de oncologen/hematologen niet zo veel mee te maken hebben, en die qua effectgrootte 'op het randje zitten' bij de keuze voor actie Ja of Nee.

Pubmed: geen aanvullende info.

Stockley online (nog geen complete monografie): severity 'mild' – in geval van verminderd effect midazolam, denk dan aan interactie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG Oncola	Ja	Ja	18 januari 2024

# Midazolam + Encorafenib/Ivosidenib

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Spc Braftovi	midazolam + encorafenib	↓ midazolam AUC met 82% en Cmax met 74% cocktailstudie met CYP-substraten Regime: cocktailstudie CYP-substraten (1-malig) + herhaalde doses encorafenib 1dd (& binimetinib 2dd), midazolam; melanoompatiënten.	3A
Bolleddula J. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021;10:577-88.	midazolam + ivosidenib	↓AUC midazolam met 82% en Cmax met 73% (PBPK-model) Auteurs: the significant decrease in midazolam exposure (AUC and Cmax) following co-administration with multiple doses of ivosidenib was indicative of a strong induction effect of ivosidenib on CYP3A substrates.	1A

Overig	Stof	Effect
Spc Braftovi	CYP3A4-substraten + encorafenib	als combinatie met CYP3A4 substraten met een smalle therapeutische index niet kan worden vermeden, pas dan de dosis van deze substraten aan in overeenstemming met de desbetreffende goedgekeurde SmPC.
Spc + EPAR Tibsovo	CYP3A4-substraten + ivosidenib	geen getallen. ivosidenib induceert CYP3A4 en kan de blootstelling aan CYP3A4-substraten verlagen. Overweeg geschikte alternatieven tijdens de behandeling met Tibsovo. Controleer patiënten op verminderde substraatwerkzaamheid als vermijden niet kan.  In vitro, ivosidenib was shown to be both inhibitor and inducer of CYP3A4. No clinical study was conducted to assess the net effect of ivosidenib on CYP3A4 substrates. However, PBPK simulations of ivosidenib effects on midazolam based on CYP3A4 inhibition alone, on CYP3A4 both inhibition and induction, and CYP3A4 induction, alone suggest the net effect was CYP3A4 induction. Therefore, caution of use in case of concomitant treatment with CYP3A4 substrate is recommended as ivosidenib is expected to decrease the drug concentrations, altering thereby the drug efficacy. Of note, ivosidenib auto-induced its own metabolism at steady-state.

## Opmerkingen

GIC november 2024: + encorafenib, ivosidenib. De werkgroepen die interacties beoordelen hebben dit gedelegeerd → het GIC handelt zelf af indien toe- of afname substraat volgens eerdere besluiten duidelijk valt onder actie Ja of Nee, of als het effect te klein ('ruis' of niet significant of ↔) is.

Pubmed: niets op midazolam, encorafenib, drug interaction & clinical trial/case report.

Stockley online (nog geen complete monografie): severity 'mild' – in geval van verminderd effect midazolam, denk dan aan interactie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing GIC	Als A		