

Midazolam + Cabazitaxel

M 1202A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Rixe O ea. #126 Presented at: American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium Orlando, FL, USA, February 14–16 2013. Via fabrikant cabazitaxel maart 2013	midazolam + cabazitaxel	geen effect van cabazitaxel op midazolam midazolam zonder vs met cabazitaxel: AUC 49.5 vs 46.7 ng.h/ml Cmax 12.8 vs 10.8 ng/ml t1/2 6.69 vs 6.72 h Regime: oraal midazolam 2 mg op dag -1, 24h voor infusie cabazitaxel, en op dag 1 op eind cabazitaxel infusie; 13 patiënten. Auteurs: the results show no evidence of an interaction between cabazitaxel and midazolam as the AUC interaction ratio was 0.97 with an upper limit below 1.25 (90% CI 0.76– 1.23).
SPC Jevtana	midazolam + cabazitaxel	Op basis van in vitro studies bestaat het potentiële risico van remming door cabazitaxel in klinisch relevante concentraties van geneesmiddelen die voornamelijk een substraat van CYP3A zijn. Een klinische studie heeft echter aangetoond dat cabazitaxel (25 mg/m ² toegediend als een 1-malige 1 uur durende infusie) de plasmaspiegels van midazolam, een CYP3A- testsubstraat, niet wijzigde. Daarom is het onwaarschijnlijk dat bij therapeutische dosissen de gelijktijdige toediening van CYP3A-substraten met cabazitaxel een klinische impact zal hebben.
Jevtana Procedural steps taken and scientific information after the authorisation 18-7-2013 info fabrikant per mail, juni 2012	midazolam + cabazitaxel	Study POP6792, a Phase 1 safety and PK study, was designed to evaluate cabazitaxel in patients with varying degrees of hepatic impairment (cohorts 1 to 4). Additionally a separate cohort (cohort 5) in patients with normal hepatic function was included to assess the potential for drug-drug interactions using midazolam as a CYP3A probe. The combination of a single dose of cabazitaxel with a single dose of oral midazolam altered the plasma exposure of midazolam. However, these changes are not expected to be clinically relevant. Sections 4.5 and 5.2 of the SmPC were updated to reflect the new data. De studie naar het mogelijk remmende effect van cabazitaxel op oraal midazolam (bij patiënten met normale leverfunctie; studie POP6792) werd recent afgerond en het finale rapport zal in juli worden verstuurd naar de autoriteiten. Conclusie is dat cabazitaxel geen remmer is van CYP3A in vivo.

Opmerkingen

Hansten en Stockley: --

PubMed: --

Alfanum. code	--				
---------------	----	--	--	--	--

Risicogroep	
-------------	--

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	--	Nee	Nee	8 januari 2014

Midazolam + Vandetanib

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
Johansson S. Clin Pharmacokinet 2014;53:837-47. doi: 10.1007/s40262-014-0161-2.	midazolam + vandetanib	geen effect op midazolam (AUC van 91.6 naar 89.6 ng*h/ml en Cmax van 34.4 naar 33.5 ng/ml). Regime: midazolam 7.5 mg ± vandetanib 800 mg; open-label, fase I studie met 17 vrijwilligers.
SPC + EPAR Caprelsa	midazolam + vandetanib	geen effect op blootstelling aan midazolam
Caprelsa. Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. 23/01/2014. www.ema.europa.eu. Geraadpleegd 24-11-2014.	vandetanib	Four drug-drug interactions between vandetanib and digoxin, omeprazole/ranitidine, metformin and midazolam were evaluated as post-authorisation measures for the marketing authorisation of Caprelsa (vandetanib). The results of these drug-drug interaction studies described adequately in section 4.5 of the SPC.
http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01544140?term=vandetanib&rank=3	midazolam + vandetanib	NCT01544140: Study in Healthy Volunteers to Assess the Pharmacokinetics of Midazolam Administered Alone and in Combination With Vandetanib

Opmerkingen

PubMed, Stockley, Hansten: --

Alfanum. Code	--			
---------------	----	--	--	--

Risicogroep	
-------------	--

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	--	Nee	Nee	14 januari 2015

Midazolam + Carfilzomib

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
-			

Overig	Stof	Effect
Wang Z. Drug Metab Dispos 2013;41:230-7.	midazolam + carfilzomib	Geen significante wijziging kinetiek midazolam. Regime: midazolam 2 mg oraal op dag -7 en dag 1 en 16; carfilzomib 27 mg/m ² op dag 1, 2, 8, 9 en 15 bij een cyclusduur van 28 dagen; 18 patiënten Auteurs: "P450-mediated metabolism does not play an important role in the elimination of carfilzomib; therefore, coadministration of carfilzomib with drugs that are potent P450 inhibitors or inducers is unlikely to alter its PK profile."
SPC Kyprolis	midazolam + carfulzomib	In klinisch onderzoek werd de kinetiek van oraal midazolam niet beïnvloed door carfilzomib, wat erop wijst dat carfilzomib naar verwachting het metabolisme van CYP3A4/5- substraten niet remt en geen inductor van CYP3A4 is bij humane proefpersonen.

Opmerkingen

Alfanum. code	--			
---------------	----	--	--	--

Risicogroep	
-------------	--

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	--	Nee	Nee	27 januari 2016

Midazolam + Tepotinib/Lenvatinib/Capmatinib	D
--	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect	
Spc/EPAR Tepmetko	tepotinib + midazolam / CYP3A4-substraten	tepotinib 450 mg 1 dd ged. 11 dagen had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van midazolam; studie met 12 gezonde personen. p.77 The results of this study can also be extrapolated so that induction of other PXR regulated enzymes and transporters can also be excluded.	
Cortot A. Clin Lung Cancer 2022;23:195-207.	tepotinib + P-gp-substraten	review. Tepotinib is a P-gp inhibitor, the concentration of P-gp substrates may increase. Avoid combination in case of a narrow therapeutic window or adjust dose of the substrate .	
Vagiannis D. Int J Mol Sci 2021;22:11936. Niet in bezit. modulate multidrug resistance (MDR)	tepotinib	accumulation studies showed that tepotinib potently inhibits ABCB1 and ABCG2 efflux transporters, which was confirmed by molecular docking. In addition, tepotinib inhibited several recombinant CYP isoforms with varying potency. Furthermore, we demonstrated that anticancer effect of tepotinib is not influenced by the presence of ABC transporters associated with MDR, although monolayer transport assays designated it as ABCB1 substrate. Finally, tested drug was observed to have negligible effect on the expression of clinically relevant drug efflux transporters and CYP enzymes.	
Spc Kispplx	lenvatinib + midazolam	een klinisch onderzoek bij kankerpatiënten toonde aan dat de plasmaconcentratie van midazolam niet veranderde door lenvatinib. Er wordt dan ook geen significante interactie verwacht met CYP3A4/Pgp-substraten. In vitro: CYP3A4 is de belangrijkste isovorm (> 80%) die betrokken is bij de P450-gemedieerde metabolisering van lenvatinib. In-vivo-gegevens tonen echter aan dat niet-P450-gemedieerde routes een significante bijdrage leverden aan de totale metabolisering van lenvatinib. Daardoor hadden inductoren en remmers van CYP3A4 in vivo een minimaal effect op de blootstelling aan lenvatinib	
Shumaker R. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2020:373-83. Ratio is tov baseline	lenvatinib + midazolam	no clinically relevant effect of lenvatinib on the pharmacokinetics of midazolam: day 1: ↓ratio AUC midazolam to 0.914, Cmax to 0.86 day 14: ↑ AUC to 1.15, Cmax to 1.03 little change in terminal t1/2 Methods: phase 1 study, patients with advanced cancer. Lenvatinib is known as a weak inducer of CYP3A4 and time-dependent inhibitor of CYP3A4.	
SPC + EPAR Tabrecta	midazolam + capmatinib	↑ AUCinf midazolam 1.09x en ↑ Cmax 1.22x bij combinatie met capmatinib → GIC: valt binnen de ruis Regime: capmatinib 400 mg 2 dd gedurende meerdere dagen, open label studie onder 37 patiënten. Het is onwaarschijnlijk er klinisch relevante interacties met CYP3A-substraten zijn, omdat combinatie met capmatinib geen klinisch betekenisvol effect had op de blootstelling aan midazolam.	

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 18-1-24: + capmatinib, tepotinib, lenvatinib.

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 actie Nee.

Stockley online (nog geen complete monografie): severity: nothing expected.

PubMed: niets op tepotinib etc and drug interaction.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Nee	Nee	18 januari 2024