

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tapaninen T. Clin Transl Sci 2020;13:345-51. doi: 10.1111/cts.12716.	ibrutinib + itraconazol	↑dose-adjusted geometric mean AUC _{0-∞} ibrutinib 10x en C _{max} 8.8x; tijdens itraconazol was de intersubject variatie voor AUC _{0-∞} (55%) en C _{max} (53%) ongeveer de helft tov tijdens placebo (104%; 99%). Regime: itraconazol 200 mg 2dd of placebo op dag 1 en 1x op dag 2-4; op dag 3, 1 uur na itraconazol (placebo) en ontbijt, ibrutinib 15 mg (itraconazol) of 140 mg (placebo); gerandomiseerde crossover studie, 11 gezonde vrijwilligers. Auteurs: itraconazole decreases interindividual variability, offering a possibility to improved dosing accuracy and cost savings.	2-3A
de Jong J. Leuk Lymphoma 2018;59:2888-95. DOI: 10.1080/10428194.2018.1460474 MCL mantle cell lymphoma; CLL chronic lymphocytic leukemia; SLL small lymphocytic lymphoma; WM Waldenström's macroglobulinemia; MZL Marginal zone lymphoma; FL follicular lymphoma	ibrutinib + voriconazol (V) + erytromycine (E)	Ibrutinib (IB) -ratio IB 140 mg icm V / IB 560 mg alleen: AUC IB 143.3 en C _{max} 167.8 gecorrigeerd voor dosis IB: ↑AUC 5.7x en C _{max} 6.7x - ratio IB 140 mg icm E / IB 560 mg alleen: AUC IB 74.7 en C _{max} 83.9 gecorrigeerd voor dosis IB: ↑AUC 3x en C _{max} 3.4x Bijwerkingen waren vergelijkbaar met die in studies met alleen ibrutinib. Regime tijdens 1e cyclus ibrutinib van 28 dagen: dag 1-4 IB 560 mg 1dd dag 5-11 IB 140 mg 1dd + E 500 mg 3dd dag 12-13 IB 140 mg 1dd dag 14-18 IB 560 mg 1dd dag 19-25 IB 140 mg 1dd + V 200 mg 2dd dag 26-27 IB 140 mg 1dd Na dag 28 ibrutinib 420 mg/dag (CLL/SLL of WM) of 560 mg/dag (FL, MCL, of MZL); open-label fase-1 studie met 26 patienten met B-cel-maligniteiten. Auteurs: the results demonstrate that ibrutinib 140 mg with voriconazole or erythromycin provides exposure within the clinical range for patients with B-cell malignancies.	3A
Jong de J. Pharmacol Res Perspect 2015;3:e00156. doi: 10.1002/prp2.156. PCI-45227 = dihydrodiolmetaboliet(15x lagere activiteit dan ibrutinib)	ibrutinib + ketoconazol	C _{max} en AUC genormaliseerd naar 120 mg ibrutinib - Ibrutinib: ↑C _{max} 27x en ↑AUC 23x; geometric mean↑C _{max} 29x en ↑AUC 24x - PCI-45227: ↓C _{max} 2.6x en ↓AUC 1.2x - ↓ratio C _{max} metaboliet-moederstof 2.64→0.05 en ↓ratio AUC 5→0.2 Interindividuele variatie in C _{max} en AUC > 50% met alleen ibrutinib en > 40% icm ketoconazol. Regime: ibrutinib 120 mg op dag 1 en 40 mg op dag 7, ketoconazol 400 mg op dag 4-9, 18 vrijwilligers	3A
SPC Imbruvica	ibrutinib + ketoconazol voriconazol erytromycine claritromycine	↑ AUC ibrutinib 24x en C _{max} 29x bij 18 vrijwilligers (~ de Jong 2015) ↑ AUC ibrutinib 5.7x en C _{max} 6.7x bij patienten met B-cel-maligniteiten (~ de Jong 2018) ↑ AUC ibrutinib 3x en C _{max} 3.4x bij patienten met B-cel-maligniteiten (~ de Jong 2018) simulaties suggereerden dat claritromycine de AUC van ibrutinib 14x kan verhogen (~ de Zwart 2016)	1A

de Zwart L. Clin Pharmacol Ther 2016;100:548-557. doi: 10.1002/cpt.419. PBPK = physiologically based pharmacokinetic model	ibrutinib + matige CYP3A4- remmers of zwakke CYP3A4- remmers	A PBPK approach was developed to mechanistically describe DDI with various CYP3A4 perpetrators in healthy men under fasting conditions. These models were verified using clinical data for ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor), ketoconazole increased ibrutinib AUC by 24-fold. DDIs with mild (fluvoxamine, azithromycin) and moderate inhibitors (diltiazem, voriconazole, clarithromycin, itraconazole, erythromycin), were also predicted. Simulated geometric mean ibrutinib Cmax and AUC0-48h: toename 15x resp. 13x door claritromycine toename 6.7x resp. 7.5x door erytromycine toename 1.4x resp. 1.5x door azitromycine toename 4.7x resp. 4.9x door diltiazem toename 2.0x resp. 1.9x door fluvoxamine	1A
--	--	--	----

Overig	Stof	Effect
SPC Imbruvica	ibrutinib + sterke CYP3A4- remmers matige CYP3A4- remmers ibrutinib	Vermijd sterke CYP3A4-remmers. Als toch combinatie, dosis ibrutinib verlagen tot 140 mg voor de duur van het gebruik van de remmer of behandeling staken gedurende 7 dagen of minder Matige CYP3A4-remmers vermijden. Als toch combinatie, dosis verlagen tot 280 mg tijdens gebruik van de remmer. In de fase-I-studie met max 12,5 mg/kg/dag (1400 mg) kregen, werd geen maximale verdraagbare dosis bereikt.
Advani RH. J Clin Oncol 2013;31:88-94.	ibrutinib	Dose-limiting events were not observed, even with prolonged dosing. Full occupancy of the BTK active site occurred at 2.5 mg/kg per day, and dose escalation continued to 12.5 mg/kg per day without reaching MTD.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 15-3-23: (dosis)adviezen uit protocollen (zoals HOVON) niet overnemen, een studieprotocol gaat in praktijk altijd voor een interactie-advies. In studieverband worden specifieke doseringsadviezen gegeven, controleer hiervoor het protocol.

Idem 2-12-20: advies nuanceren vanwege nieuwe gegevens; het effect van voriconazol en erytromycine bij patiënten is (veel) kleiner dan ketoconazol bij vrijwilligers. Volgens de Jong 2018 en SPC kan de dosis verlaagd worden naar 140 mg bij sterke remmers en 280 mg bij matige remmers. Advies uit SPC 'of onderbreek de behandeling gedurende 7 dagen of minder' niet overnemen.

Nieuw advies:

- o Ketoconazol: vermijd de combinatie;
- o CYP3A4-remmers (niet zijnde ketoconazol): als de combi niet kan worden vermeden: overweeg dosisverlaging ibrutinib; de dosering ibrutinib is afhankelijk van de indicatie.

SPC geeft indicatie voor dosisverlaging, en maakt daarbij geen onderscheid naar de indicatie van ibrutinib:

- o CYP3A4-remmers (niet zijnde erytromycine): overweeg dosisverlaging ibrutinib tot 140 mg 1dd;
- o Erytromycine: overweeg dosisverlaging ibrutinib tot 280 mg 1dd.

Idem 10-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

Idem 14-1-2015: gezien het enorme kinetische effect van ketoconazol, advies van de fabrikant voor dosisverlaging niet overnemen (advies lijkt niet logisch, verlagen van 420/560 mg tot 140 mg 1dd, terwijl de toename een factor 24-28 is). Dosisverlaging is ook gevaarlijk, vanwege risico op resistentie. Advies: combinatie vermijden, vervang de CYP3A4-remmer.

Stockley: ibrutinib niet in.

Hansten: prescribing information.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	2 december 2020

Ter info Ibrutinib + overige CYP3A4-remmers: niet gekoppeld

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			
Overig	Stof	Effect	
SPC Imbruvica rev15 12-11-19	ibrutinib + azitromycine, fluvoxamine	simulaties suggereerden dat zwakke 3A4-remmers de AUC van ibrutinib <2x kunnen verhogen (~ de Zwart 2016). Geen dosisaanpassing nodig.	
de Zwart L. Clin Pharmacol Ther 2016;100:548-557. doi: 10.1002/cpt.419.	ibrutinib + azitromycine, diltiazem, fluvoxamine	A PBPK approach was developed to mechanistically describe DDI with various CYP3A4 perpetrators in healthy men under fasting conditions. These models were verified using clinical data for ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor; DDIs with mild (fluvoxamine, azithromycin) and moderate inhibitors (diltiazem, voriconazole, clarithromycin, itraconazole, erythromycin), were also predicted. Ketoconazole increased ibrutinib AUC by 24-fold. Simulated geometric mean ibrutinib Cmax and AUC0-48h: toename 2.0x resp. 1.9-fold door fluvoxamine 100 mg b.i.d.; toename 1.4x resp. 1.5x door azitromycine toename 4.7x resp. 4.9x door diltiazem toename 6.7x resp. 7.5x door erytromycine.	
Lambert Kuhn E. J Clin Pharm Ther 2016;41:104-5. doi: 10.1111/jcpt.12355.	ibrutinib + verapamil	misselijkheid, duizeligheid, malaise en ernstige diarree bij man (68) met mantelcellymfoom op ibrutinib 560 mg/dag en verapamil 180 mg/dag. In de voorafgaande weken meerdere episodes met diarree. Comedicatie: entecavir, fenofibraat, olmesartan, tandolapril, loratadine. Behandeling dehydratie, loperamide gestart, verapamil gestopt en ibrutinib 5 dagen onderbroken. Na 3 dagen geen diarree meer. Ibrutinib en olmesartan vervolgens gedurende 3 maanden goed verdragen. Auteurs: diarree, misselijkheid, duizeligheid, dehydratie zijn bijwerkingen ibrutinib. Werkgroep Interacties oncologische middelen 18-1-17: niet onderbouwend; diarree bekende bijwerking ibrutinib. Zou op zich mechanistisch wel kunnen. Verapamil niet koppelen.	
HOVON 135 AML/SAKK 30/15 Version 3.1, 12APR2016 EudraCT number : 2015- 002855-85	ibrutinib + ciprofloxacine, fluconazol	verlaag dosering ibrutinib naar 140 mg bij combinatie met posaconazol, fluconazol, ciprofloxacine en voriconazol. GIC: HOVON neemt advies uit SPC voor dosisverlaging over, terwijl onze Werkgroep daar bezwaar tegen heeft gezien het enorme kinetische effect ↑23-27x.	

<p>ongepubliceerde casus vanuit de praktijk; de casus is gemeld bij Lareb. (→ GIC: site geraadpleegd 21-11-2017, casus niet gevonden)</p>	<p>ibrutinib + ciprofloxacin</p>	<p>“De patiënt gebruikte sinds nov 2016 ibrutinib 420 mg/dag bij indicatie CLL. Begin februari is door de huisarts vanwege een UWI ciprofloxacin gedurende 2 weken voorgeschreven. Circa 4 weken later is patiënt bij ons in het ziekenhuis beland met ernstig leverfalen/-necrose en is binnen enkele dagen overleden.”</p> <p>Reactie fabrikant op casus: “Uit de periodieke safety updates (PSURs) blijkt dat ciprofloxacin regelmatig voorkomt als co-medicatie bij verschillende gemelde bijwerkingen. Of de bijwerking dan een gevolg is van deze combinatie, is in de meeste gevallen niet duidelijk. De meest serieuze AE was een geval van hepatische encephalopathy/ leverfalen in WM, deze was van voorbijgaande aard en een duidelijke link met de combinatie van deze medicatie kon, ook gezien overige factoren, niet worden gemaakt.” De fabrikant heeft fase 3 CLL-studies gecontroleerd op gelijktijdig gebruik ciprofloxacin: Resonate trial 14.9%, Resonate-2 13.3% en Helios studie 19.2%. Geen van de gemelde bijwerkingen in deze studies waren overeenkomstig de bijwerkingen in de casus.</p> <p>Werkgroep Interacties Oncologische middelen 7-2-2018: casus niet onderbouwend, erg summier en tijdsbeloop onduidelijk. GIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> - tijdstip: ciprofloxacin gedurende 2 weken, overlijden 1 maand na stoppen ciprofloxacin - geen spiegels ibrutinib bekend - levernecrose (zelden overgaand in levensbedreigend leverfalen) is gemeld voor ciprofloxacin - ↑ blootstelling ibrutinib 13x bij ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C)
---	----------------------------------	--

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 17-11-21: blijft bij standpunt om ciprofloxacin niet te koppelen wegens gebrek aan onderbouwing, dit ondanks verzoek fabrikant ibrutinib. Fabrikant zou studie moeten doen. Ciprofloxacin is een matige CYP3A4-remmer, conform afspraak wordt een matige/zwakke remmer uitsluitend gekoppeld op basis van individuele bewijslast (en die ontbreekt hier).

Afspraak bij standaardlijsten: bij bewijs voor 1 stof uit de standaardlijst sterke CYP3A4-remmers*, ook de overige stoffen van de lijst koppelen. Voorwaarde: metabolisme is eenduidig en substraat heeft geen relevante escaperoute.

*claritromycine, cobicistat, erytromycine, ketoconazol, itraconazol, posaconazol, ritonavir, voriconazol.

Overige remmers, niet op de standaardlijst: koppelen op basis van individuele bewijslast.

Idem 7-2-18: vooralsnog fluconazol, ciprofloxacin niet koppelen, ook al staan ze in HOVON protocollen, er zijn geen gegevens. Vanuit de praktijk is hierom gevraagd: "In het HOVON 135 protocol staat dat de dosering ibrutinib moet worden verlaagd van 560 mg naar 140 mg bij combinatie met posaconazol of fluconazol. Ook genoemd worden ciprofloxacin en voriconazol."

Stockley ed. 12: ibrutinib niet in!

PubMed search 14-10-2021: geen gegevens op ciprofloxacin en fluconazol.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA			