

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Hamberg P. Cancer Chemother Pharmacol 2011;68:805-13. doi: 10.1007/s00280-011-1693-x.	panobinostat + ketoconazol	toename panobinostat Cmax 1.6x (18.5→30 ng/ml) en AUC 1.8x (133→221 ng*h/ml) door ketoconazol; geen grote wijziging in t1/2 (14→13.4h). Geen verschil in kinetiek tussen patiënten met CYP3A5*1/*3 en CYP3A5*3/*3 allelen. Regime: panobinostat 20 mg 1x op dag 1, 4 dagen wash-out; op dag 5-9 ketoconazol 400 mg 1dd, en op dag 8 panobinostat 1x met ketoconazol; vervolgens panobinostat 3x/week vanaf dag 15; 14 patiënten. Auteurs: deze toename lijkt niet klinisch relevant. Most frequently reported adverse events were gastrointestinal related. Verder asymptomatische hypofosfatemie (64%), en urine analyse suggereerde renal phosphate wasting; effect staat waarschijnlijk los van de interactie. Considering the variability in exposure following enzyme inhibition and the fact that chronic dosing of panobinostat was not studied with CYP3A inhibitors, close monitoring of panobinostat-related adverse events is necessary. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen: de t1/2 wijzigt vrijwel niet, kennelijk wordt panobinostat minder slecht geabsorbeerd (presystemische absorptie wordt beter)	3A
SPC Farydak	panobinostat + ketoconazol	getallen uit Hamberg 2011. EPAR: geen details.	2A
Farydak Prescribing Information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/205353s000lbl.pdf . Geraadpleegd 12-11-2015.	panobinostat + remmers	zelfde info. Coadministration with a strong CYP3A inhibitor increased the Cmax and AUC of panobinostat by 62% and 73% respectively, compared to when FARYDAK was given alone. Reduce dose to 10 mg when coadministered with strong CYP3A inhibitors. Regime: a single 20 mg FARYDAK dose with ketoconazole (200 mg twice daily for 14 days); 14 patients with advanced cancer.	2A
Overig	Stof	Effect	
SPC Farydak	panobinostat + CYP3A4- remmers en/of Pgp-remmers	verlaag dosis panobinostat tot 10 mg bij combinatie met sterke CYP3A- en/of Pgp-remmers zijn; als voortzetting van een sterke CYP3A4-remmer nodig is, overweeg verhoging van de dosis panobinostat van 10 mg tot 15 mg, op basis van de verdraagbaarheid door de patiënt. → Werkgroep Interacties Oncologische middelen: dit laatste deel van het advies niet overnemen in bestand, te gedetailleerd. Bij verminderde leverfunctie en gebruik van sterke CYP3A4-remmers, dient panobinostat te worden vermeden vanwege een gebrek aan ervaring met en veiligheidsgegevens. Behandelingen met sterke CYP3A-remmers mogen niet worden gestart bij patiënten die al een verlaagde dosis panobinostat kregen vanwege bijwerkingen. Indien dit onontkoombaar is: monitor de patiënt en overweeg verdere verlaging van de dosis of staken, zoals klinisch geïndiceerd. Metabolisme zowel via non-CYP- als via CYP-gemedieerde routes. Ong. 40% wordt via CYP3A4 gemetaboliseerd. Metabolisering via CYP2D6 en 2C19 was minder belangrijk. Panobinostat is een Pgp-substraat.	

EPAR Farydak	panobinostat	p.55 the MTD was declared at 20 mg PAN 3x/week and 1.3 mg/m ² Bortezomib iv. Dose limiting toxicities were reported in 3/15 patients (20%) in the MTD cohort. Thrombocytopenia as a DLT (grade 4) was reported by 1 of 15 patients (6.7%) in the MTD cohort compared to more than 15% in the cohorts with higher doses of PAN.
--------------	--------------	--

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 27-1-16: actie Ja, de hematoloog ziet diepe pancytopenie bij patiënten.

Uitgebreid dosisadvies fabrikant niet overnemen: "Als voortzetting van de CYP3A4-remmer noodzakelijk is, kan verhoging van de dosis panobinostat van 10 mg tot 15 mg worden overwogen, op basis van de verdraagbaarheid door de patiënt."

PubMed: niets op andere CP3A4-remmers.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	10 april 2019