

Palbociclib + CYP3A4-remmers

MFB 1371A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code												
Molenaar-Kuijsten L. Clin Pharmacol Ther 2022;111:477-84.	palbociclib + erytromycine	↑ palbociclib AUC0–24h en Cmax 1.43x, Cmin 1.46x door erytromycine <table> <tr> <td></td><td>AUC0–24h ng•h/mL</td><td>Cmax ng/mL</td><td>Cmin ng/mL</td></tr> <tr> <td>palbociclib</td><td>1.46 × 10³</td><td>80.5</td><td>48.4</td></tr> <tr> <td>palbociclib+ery</td><td>2.09×10³</td><td>115</td><td>70.7</td></tr> </table> Minor differences in adverse events were observed, and only one grade ≥ 3 toxicity was observed in this short period of time. Regime: palbociclib 125 mg 1dd alleen of icm erytromycine 500 mg 3dd gedurende 7 dagen; studie met 11 patienten met borstkanker. Auteurs: a dose reduction of palbociclib to 75 mg q.d. is rational, when moderate CYP3A4 inhibitors are used concomitantly.		AUC0–24h ng•h/mL	Cmax ng/mL	Cmin ng/mL	palbociclib	1.46 × 10 ³	80.5	48.4	palbociclib+ery	2.09×10 ³	115	70.7	2-3A
	AUC0–24h ng•h/mL	Cmax ng/mL	Cmin ng/mL												
palbociclib	1.46 × 10 ³	80.5	48.4												
palbociclib+ery	2.09×10 ³	115	70.7												
Hoffman JT. Cancer Res 2016;76(Suppl. 14):abstract LB-196 DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-LB-196	palbociclib + itraconazol	↑AUC palbociclib 1.9x en ↑Cmax 1.3x, ↑t_{1/2} 22→34h Regime: itraconazol 200 mg/dag gedurende 11 dagen, palbociclib 125 mg op dag 5; 12 vrijwilligers. Auteurs: combi vermijden, als dat niet kan dosis palbociclib verlagen naar 75 mg.	1A												
SPC Ibrance	palbociclib + itraconazol, erytromycine	itraconazol: zelfde getallen als Hoffman 2016 erytromycine: niet genoemd.	1A												

Overig	Stof	Effect
SPC Ibrance	palbociclib + CYP3A4-remmers	Vermijd combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Geen dosisaanpassingen nodig bij lichte/matige CYP3A4-remmers.
EPAR Ibrance	palbociclib	Study 1001 evaluated 2 different dosing schedules of palbociclib in patients with advanced cancer: a 4-week schedule consisting of 21 days of treatment followed by 7 days without treatment (Schedule 3/1) and a 3-week schedule consisting of 14 days of treatment followed by 7 days without treatment (Schedule 2/1). The recommended Phase 2 doses, and MTDs, were determined to be 125 mg QD on Schedule 3/1 and 200 mg on Schedule 2/1.
Amerikaanse productinformatie Ibrance https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207103s000lbl.pdf geraadpleegd nov. 2016	palbociclib + CYP3A4-remmers	Vermijd combinatie met sterke CYP3A4-remmers; als dit niet kan verlaag dosering palbociclib naar 75 mg 1x per dag. Na staken van de CYP-remmer dosering (na 3-5 x de t _{1/2} van de remmer) weer verhogen naar oorspronkelijke dosering.

Opmerkingen

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

Idem 18-1-2017: palbociclib wordt goed verdragen, behoudens neutropenie.

PubMed: geen hits

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	10 april 2019

Ribociclib + CYP3A4-remmers

B

M4 ('LEQ803): inactieve metaboliet, verantwoordelijk is voor <10% van de blootstelling van ribociclib

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Kisqali	ribociclib + ritonavir	ribociclib: toename AUC _{inf} 3.2x en C _{max} 1.7x; M4: afname AUC _{inf} en C _{max} met 96-98% Regime: ritonavir 100 mg 2dd gedurende 14 dagen, ribociclib 400 mg 1-malig; gezonde proefpersonen.	2A
SPC Kisqali	ribociclib + erytromycine	farmacokinetische simulaties obv fysiologische modellen wijzen op toename ribociclib AUC 1.3x en C _{max} 1.2x tijdens de plateau fase door erytromycine 600 mg (GIC: bij welke dosis ribociclib?) - bij ribociclib 400 mg 1dd werd de toename C _{max} geschat op 1.4x en AUC 2.1 - bij ribociclib 200 mg 1dd was dit 1.7x resp. 2.8x	0-

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Kisqali * neutropenie, leverfunctie (ASAT, ALAT), QTc-interval	ribociclib + sterke CYP3A4-remmers	vermijd combinatie met sterke CYP3A4-remmers; als dit niet kan moet de dosis worden verminderd conform rubriek Dosering. Er zijn geen klinische gegevens mbt deze dosisaanpassingen. - rubriek Dosering: verlaag tot 400 mg 1dd (GIC: normaal is 600 mg 1dd op dag 1-21 bij een cyclusduur van 28 dagen); bij patiënten bij wie de dosis verminderd werd naar 400 mg 1dd moet de dosis verder verminderd worden tot 200 mg 1dd; bij patiënten bij wie de dosis verminderd werd 200 mg 1dd moet de behandeling met ribociclib onderbroken worden. - controleer op ribociclib-gerelateerde bijwerkingen*; bij toxiciteit dient de dosis te worden aangepast of de behandeling te worden onderbroken totdat de toxiciteit is verdwenen. Na staken sterke CYP3A4-remmer, dient er na minstens 5x de t _{1/2} van de CYP3A4-remmer verder te worden gegaan met de dosis ribociclib die werd gebruikt voorafgaand aan de start van de sterke CYP3A4-remmer. p.35-6: Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) simulations were performed to model the effect of a strong CYP3A4 inhibitor at steady state of ribociclib, and the effect of moderate CYP3A4 inhibitors. The PBPK simulations suggested that at steady state, a dose reduction to 400 mg ribociclib with a strong CYP3A4 inhibitor will lead to a ribociclib exposure range that overlaps the exposure range at the 600 mg dose without a inhibitor.
SPC + EPAR Kisqali	ribociclib + matige CYP3A4-remmers	Bij start van zwakke of matige CYP3A4-remmers hoeft de dosis van ribociclib niet te worden aangepast. Controle op ribociclib-gerelateerde bijwerkingen wordt echter aanbevolen.

		p.38 Relationship between plasma concentration and: - Effect: in doses above 600 mg, a larger decrease from baseline in the proportion of cells expressing KI67 was observed. - Neutrophil response: simulations showed that a lower ribociclib dose on average would lead to less ANC reduction. -QTC: with respect to suprathreshold exposure, for example an approximate 50% increase in exposure from 2237 ng/mL (the mean C_{max} for 600 mg) to 3460 ng/mL would result in an estimated mean ΔQTcF of 28.13 ms (90% CI: 26.7, 29.5). p.82: Maximum tolerated dose (MTD) and recommended dose for expansion (RDE): The ribociclib dose was escalated in studies CLEE011X1101 (400 mg and 600 mg) and CLEE011X2101 (50 mg to 1200 mg). The MTD of ribociclib was 900 mg and the recommended dose was declared as 600 mg due to the acceptable safety profile, which included a lower risk for QTcF prolongation (as asymptomatic QTcF prolongation was seen more frequently at higher doses), adequate exposure, and preliminary evidence of clinical activity.
Kisqali Prescribing Information www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209092s000lbl.pdf	ribociclib + sterke CYP3A4-remmers	If a strong CYP3A inhibitor must be coadministered, reduce the KISQALI dose to 400 mg once daily. GIC: zegt niets over matige CYP3A4-remmers.

Opmerkingen

PubMed okt 2017: niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

Abemaciclib + CYP3A4-remmers

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Verzenios	abemaciclib + claritromycine	toename AUC abemaciclib 3.4x en AUC ongebonden fractie inclusief actieve metabolieten 2.5x. Regime: 1) abemaciclib 50 mg 1x; 26 patiënten; 2) claritromycine 500 mg 2dd 7 dagen, abemaciclib 50 mg 1x op dag 5; 20 patiënten.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Verzenios	abemaciclib + CYP3A4-remmers	-sterke remmer (clari, itra, keto, vorico, posa, lpv/rtv): vermijd combinatie. Als dit niet kan, dosis verlagen: 100 mg 2dd (ipv 150 mg 2dd); 50 mg 2dd (ipv 100 mg 2dd); 50 mg 1dd (ipv 50 mg 2dd). - matige/zwakke remmer (niet gespecificeerd): monitor op toxiciteit; geen dosisverlaging.
EPAR Verzenios	abemaciclib	p.56: MTD 200 mg 2dd (bij 275 mg 2dd graad 3 fatigue), later 150 mg 2dd (want te veel diarree).

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: abemaciclib koppelen; advies monitor effect abemaciclib (TDM abemaciclib gebeurt nog niet).

Pubmed: niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		