

Palbociclib/Lorlatinib + Modafinil

M 1373A

| Onderbouwend | Stof | Effect | Code |
|---|-------------------------|---|------|
| SPC Ibrance | palbociclib + modafinil | ↓AUC palbociclib met 32% en Cmax met 11% Regime: palbociclib 1-malig 125 mg, modafinil 400 mg meerdere doses | 1A |
| Li J. Clin Pharmacokinet 2021;60:1303-12. | lorlatinib + modafinil | ↓lorlatinib AUC met 23.3% en Cmax met 22.2%. Regime: lorlatinib 50, 75 of 100 mg 1-malig alleen en op dag 15 icm modafinil 400 mg/dag op dag 1-19; 16 vrijwilligers (50 mg [n = 2], 75 mg [n = 2], or 100 mg [n = 2 + 10 in an expanded cohort]) waarvan er 6 afvielen in het 100 mg-cohort vanwege bijwerkingen tijdens modafinil opstartperiode. Auteurs: lorlatinib 100 mg kan veilig worden gecombineerd met matige CYP3A-inductoren. | 3A |

| Overig | Stof | Effect |
|--------------|---------------------------------|--|
| SPC Ibrance | palbociclib + matige inductoren | geen dosisaanpassing nodig |
| SPC Lorviqua | lorlatinib + modafinil | modafinil had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van lorlatinib; er zijn geen klinisch relevante veranderingen in leverfunctietests waargenomen na toediening van lorlatinib 100 mg 1-malig in combinatie met modafinil 400 mg 1dd gedurende 19 dagen (matige CYP3A4/5-inductor) bij gezonde vrijwilligers. |

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-3-23: lorlatinib koppelen.

PubMed: geen hits, behalve Li 2021.

| | |
|----------------------|--|
| Risicofactoren | |
| Mitigerende factoren | |

| | Interactie | Actie | Datum |
|----------------------|------------|-------|---------------|
| Beslissing WG OncolA | Ja | Nee | 15 maart 2023 |

Encorafenib + Modafinil

B

| Onderbouwend | Stof | Effect | Code |
|--|----------------------------|--|------|
| Piscitelli J. Cancer Chemother Pharmacol 2024;94:337-47. | encorafenib + modafinil | ↓encorafenib C _{max} by 20.2% and AUC _{last} by 23.8% in presence of steady-state modafinil; metabolite LHY746 exposures were not substantially changed. Methods: modafinil 400 mg QD was given on Day 15 through Day 21. Encorafenib 450 mg QD and binimetinib 45 mg BID were administered starting on Day 1; study in 11 PK evaluable patients with BRAF V600-mutant advanced solid tumors. Conclusion: these results indicate modafinil had a weak effect on encorafenib PK. Based on these results, encorafenib can be coadministered with a moderate 3A4 inducer without dosing adjustment. | 3A |
| SPC Braftovi | encorafenib + modafinil | getallen & regime als Piscitelli 2024. | 1A |

| Overig | Stof | Effect |
|--------------------|--|---|
| SPC Braftovi | encorafenib + CYP3A4- inductoren | Overweeg alternatieve middelen zonder tot matige CYP3A-inductie. Combinatie met een sterke CYP3A4-inductor is niet beoordeeld in een klinisch onderzoek. Een vermindering van de blootstelling aan encorafenib is echter waarschijnlijk en kan leiden tot een verminderde werkzaamheid van encorafenib. Voorbeelden van sterke CYP3A4-inductoren omvatten carbamazepine, rifampicine, fenytoïne en sint-janskruid. Modafinil is een matige CYP3A4-inductor. Encorafenib is substraat voor CYP3A4, CYP2C19 en CYP2D6. In vitro werd voorspeld dat CYP3A4 het belangrijkste enzym is dat bijdraagt aan de totale oxidatieve klaring van encorafenib in humane levermicrosomen (~83,3%), gevolgd door CYP2C19 en CYP2D6 (respectievelijk ~16,0% en 0,71%). |
| Braftovi FDA label | encorafenib | The effect of a CYP3A4 inducer on encorafenib exposure has not been studied. However, encorafenib (CYP3A4 inducer in vitro) exposures were lower at steady-state compared to the first dose in clinical studies, suggesting CYP3A4 auto-induction. GIC: modafinil, rifampicine niet genoemd. |

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 2024: actie Nee. Wonderlijk dat er (nog) geen data zijn voor 'krachtige' 3A4-inductoren zoals rifampicine.

PubMed: geen hits op modafinil, rifampicine etc.

Stockley online feb 24: niets op modafinil. Rifampicine: severe, avoid, theoretical, 'this monograph is currently being prepared'.

| | |
|----------------------|--|
| Risicofactoren | |
| Mitigerende factoren | |

| | Interactie | Actie | Datum |
|----------------------|------------|-------|----------------|
| Beslissing WG OncolA | Ja | Nee | 2 oktober 2024 |