

# Tivozanib + Rifampicine

MFB 6365A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Cotreau MM. Clin Pharmacol Drug Dev 2015;4:137-42.	tivozanib + rifampicine	↓AUC tivozanib met 51.7% (2298→1111 ng*h/ml), t <sub>1/2</sub> van 121 naar 54 uur, klaring ong. verdubbeld (0.58→1.21 l/h); Cmax vrijwel onveranderd. Regime: tivozanib 1.5 mg 1x op dag 1 en dag 42, rifampicine 600 mg/dag op dag 36-63; 27 gezonde vrijwilligers.	3A
SPC Fotivda en <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363804">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01363804</a>	tivozanib + rifampicine	getallen vrijwel hetzelfde als Cotreau 2015 (die noemt ↓AUC met 51.7%) ↓AUC tivozanib met 48%, t <sub>1/2</sub> van 121 naar 54 uur, Regime: rifampicine steady state, tivozanib 1340 µg 1-malig; vrijwilligers. GIC: niet gevonden wat effect is van halvering AUC.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Fotivda	tivozanib + inductoren	Voorzichtigheid is geboden bij combinatie met sterke CYP3A4-inductoren. Bij combinatie met matig sterke CYP3A4-inductoren wordt geen klinisch relevant op de blootstelling aan tivozanib verwacht. Hypericum gecontraïndiceerd.

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 2018: alleen rifampicine koppelen, niet de standaardlijst CYP3A4-inductoren. Het mechanisme is niet bekend, er lijkt meer te spelen dan inductie via CYP3A4 (immers ketoconazol als CYP3A4-remmer heeft geen effect), waarschijnlijk ook inductie van UGT.

PubMed nov 2019: Cotreau 2015, verder niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	7 februari 2018

# Vemurafenib + Rifampicine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Zhang W. Clin Pharmacol Drug Dev 2019;8:837-43.	vemurafenib + rifampicine	geometric mean ratio (period C/period A) AUCzero to last measurable concentration time point 0.61 en AUC zero to infinity 0.60, indicating rifampicin significantly decreased vemurafenib plasma exposure by appr. 40%; geometric mean ratio Cmax 1.1; this slight increase is likely owing to one outlier in period C. Regime: vemurafenib 960 mg 1x op dag 1, rifampicine 600 mg/dag op dag 8-16 (period B), vemurafenib 960 mg 1x op dag 17 met rifampicine 600 mg/dag op dag 17-23 (period C); studie met 27 patienten met BRAF <sup>V600</sup> mutation-positive metastatic malignancy.	3A
SPC Zelboraf	vemurafenib + rifampicine	↓ AUC vemurafenib met 40%; geometrische gemiddelde ratio van AUClast (met/zonder rifampicine) 0.61 → getallen uit Zhang 2019. Regime: 1-malig vemurafenib 960 mg + rifampicine (dosering niet vermeld).	1-2A

Overig	Stof	Effect
SPC Zelboraf	vemurafenib	Combinatie met krachtige inductoren van P-gp, glucuronidering, en/of CYP3A4 (bijv. rifampicine, rifabutine, carbamazepine, fenytoïne of hypericum) vermijden.  In vitro-studies lijken aan te geven dat CYP3A4-metabolisme en glucuronidering verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van vemurafenib.

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 2018: alleen rifampicine koppelen, wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 (ong. 5%) en voor het grootste deel onveranderd uitgescheiden. Mogelijk speelt ook inductie P-gp mee.

PubMed search nov 2019: geen gegevens.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Ja	7 februari 2018

# Tucatinib + Rifampicine

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Tukysa  ONT-993: meest gevormde metaboliet, a potency corrected exposure of less than 10% of tucatinib.	tucatinib + rifampicine	↓AUC tucatinib met 48% en de Cmax met 37%; up to a 2.5-fold increase in Cmax ONT-993 Regime: tucatinib 300 mg 1-malig, rifampicine 600 mg 1dd; → GIC: geen details omtrent duur gebruik rifampicine, patient of vrijwilliger. Rifampicine: sterke CYP3A- en matige CYP2C8-inductor	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Tukysa	tucatinib + sterke CYP3A- of matige CYP2C8-inductoren  tucatinib + matige CYP3A4-inductoren	vermijd combinatie met sterke CYP3A- of matige CYP2C8-inductoren, zoals rifampicine, fenytoïne, sint-janskruid of carbamazepine.  p.48 A Pop-PK model of tucatinib was developed to account for the impact of CYP3A4 inducers on the exposures of tucatinib after single or multiple dose regimen of tucatinib. The results suggested that the predicted impact on the exposure of tucatinib of CYP3A4 inducers is negligible when tucatinib is administered in a multiple dose regimen. No clinically significant DDIs are expected when co-administered tucatinib with a moderate inducer of CYP3A4.
EPAR Tukysa	tucatinib	p.43 Tucatinib is primarily metabolised by CYP2C8 (75%) and by a minor degree by CYP3A (10%). Aldehyde oxidase was determined to comprise approximately 15% of total tucatinib metabolism; 17 metabolites has been identified/characterised in humans. From these nine metabolites are unknown and found in very low quantities. Tucatinib and the major metabolite ONT-993 were the most abundant compounds accounting for 79.7% and 9.65% of total plasma radioactivity (AUC0-24h), respectively. According to non-clinical data the predominant circulating metabolite ONT-993 has a potency corrected exposure of less than 10% of tucatinib.

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 15-03-23: alleen rifampicine koppelen; tucatinib is substraat voor CYP2C8 (hoofdroute, 75%), CYP3A4 (10%) en aldehydeoxidase (15%). De enige bekende CYP2C8-inductor is rifampicine (matig, afname met ≥50% tot <80%)(bron: FDA, Stockley, Hansten).

Stockley: -

PubMed: niets

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	15 maart 2023