

Brexpiprazol + CYP3A4-remmers

M7058

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Rxulti	brexpiprazol + ketoconazol	brexpiprazol: ↑ AUC 2x, ↑ t1/2 1.5x, geen verandering Cmax. Regime: brexpiprazol 2 mg eenmalig op dag 1 en 14, ketoconazol 200 mg 2 dd gedurende 6 dagen vanaf dag 14.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Rxulti	brexpiprazol + CYP3A4-remmers	pas dosis aan tot de helft van de dosis brexpiprazol bij combinatie met sterke CYP3A4-remmers. EPAR p.55: the contribution of CYP3A4 and CYP2D6 metabolic pathway to the total apparent CL of brexpiprazole is estimated to be 46.7% and 43.3% and about 10% attributed to other minor pathways [i.e., flavin-containing monooxygenases (FMO3)]. Other CYPs that contribute to brexpiprazole include CYP2B6, CYP2C19, CYP1A1.
SPC + EPAR Rxulti	brexpiprazol	er is een dosis-responsrelatie voor acathisie, parkinsonisme en somnolentie gerelateerde bijwerkingen (sedatie, hypersomnie, somnolentie). -Aathisie: incidentie bij 1, 2, 4 en 5 ± 1 mg/dag brexpiprazol respectievelijk 3.4%, 5.0%, 7,1% en 16.1%, vergeleken met 5.6% in de placebogroep. -Parkinsonisme: incidentie bij 1, 2, 4 en 5 ± 1 mg/dag brexpiprazol respectievelijk 3.8%, 4.4%, 5.9% en 9.7% vergeleken met 2.7% in de placebogroep. -Somnolentie: incidentie bij 1, 2, 4 en >4 mg/dag brexpiprazol respectievelijk 2.6%, 3.1%, 4.6% en 10.8%.
SPC + EPAR Rxulti	brexpiprazol + CYP3A4-remmer plus CYP2D6-remmer	population PK analyses were utilized to determine the effects of coadministration of strong CYP3A4 and strong CYP2D6 inhibitors with brexpiprazole (dual inhibition). Compared with CYP2D6 EM subjects simulated AUC _T was: - 1.8-fold higher in CYP2D6 EM subjects co-administered strong CYP3A4 inhibitors; - 4.8-fold higher in CYP2D6 PM subjects co-administered strong CYP3A4 inhibitors; and - 5.1-fold higher in CYP2D6 EM subjects co-administered strong CYP2D6 inhibitor (fluoxetine and paroxetine) antidepressants and strong CYP3A4 inhibitors (dual inhibition). Dose adjustment in these subjects is recommended.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 02-12-2019: standaardlijst sterke CYP3A4-remmers koppelen. Er is alleen bewijs voor ketoconazol, maar daarbij is vrij grote toename AUC gezien. Brexpiprazol wordt gebruikt door een kwetsbare groep die slecht te monitoren is. Vermijd combinatie. Voor zover bekend nog geen TDM op brexpiprazol.

Stockley: geen aanvullende informatie, adviezen uit SPC.

Pubmed: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019