

Brexpiprazol + CYP2D6-remmers

M7059

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Rxulti	brexpiprazol + kinidine	brexpiprazol: ↑ AUC 1.9x, ↑ t _{1/2} 1.5x, geen verandering C _{max} . Regime: kinidinegluconaat 324 mg 1dd gedurende 6 dagen vanaf dag 14, brexpiprazol 2 mg eenmalig op dag 1 en 14.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Rxulti	brexpiprazol + CYP2D6-remmers	pas dosis aan tot de helft van de dosis brexpiprazol bij combinatie met sterke CYP2D6-remmers.
SPC + EPAR Rxulti	brexpiprazol	er is een dosis-responsrelatie voor acathisie, parkinsonisme en somnolentie gerelateerde bijwerkingen (sedatie, hypersomnie, somnolentie). -Acathisie: 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%. 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 + CYP3A4-remmer + 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 _τ was: - 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 CYP2D6-remmers koppelen. Er is alleen bewijs voor kinidine, 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