

PBPK: physiologically based pharmacokinetic model

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Aslanis V. Cancer Chemother Pharmacol 2019;84:749-57. https://doi.org/10.1007/s00280-019-03907-1	ruxolitinib + fluconazol	↑ AUC ruxolitinib 3.3x (340 → 1130 ng h/ml), Cmax 1.5x (97.5 → 143 ng/ml), ↑ t _{1/2} 2.5x Regime: ruxolitinib 10 mg op dag 1 en 7, fluconazol 400 mg op dag 2 en 200 mg op dag 3-9; 15 vrijwilligers. Auteurs: deze studie bevestigt de uitkomst volgens het PKPB-model van Umehara 2019.	3A
SPC/EPAR Jakavi	ruxolitinib + fluconazol	Zelfde getallen als Aslanis 2019. verlaag keerdosis ruxolitinib met 50% bij combinatie met fluconazol (remt CYP2C9 en CYP3A4) monitor bloedbeeld extra (2x per week) vermijd fluconazol > 200 mg/dag	2A
Shi JG. Clin Pharmacol Ther 2015;97:177-85.	ruxolitinib + fluconazol	↑ AUC en Cmax ruxolitinib 2x PBPK-model: simulatie met ruxolitinib op dag 7 van regime met fluconazol (FLN) 100-200 mg/dag. Prospectieve voorspelling AUC en Cmax ratio's ruxolitinib: FLN 100 mg/dag: 1.87 en 1.26 FLN 200 mg/dag: 2.46 en 1.33 FLN 400 mg/dag: 3.47 en 1.39	1A
Umehara K. Drug Metab Pers Ther 2019;34 (2) May 30. DOI: 10.1515/dmpt-2018-0042 Niet in bezit GIC	ruxolitinib + fluconazol	Abstract: a PBPK model was established to evaluate the changes in the ruxolitinib systemic exposures with co-administration of CYP3A4 and CYP2C9 perpetrators. Furthermore, an AUC increase of ruxolitinib in the absence or presence of the dual CYP3A4 and CYP2C9 inhibitor fluconazole (100-400 mg) was prospectively estimated to be 1.94- to 4.31-fold.	0A

Opmerkingen

Stockley: noemt interactie niet.
PubMed: verder niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	30 september 2020

Selumetinib + Fluconazol

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Dymond AW. Eur J Clin Pharmacol. 2017;73:175-184. doi: 10.1007/s00228-016-2153-7.	selumetinib + fluconazol	↑ AUC selumetinib 1.53x en Cmax 1.26x door fluconazol; ↑ AUC actieve metaboliet N-desmethylselumetinib 1.4x, geen effect op Cmax. Regime: selumetinib 25 mg eenmalig, washout 4 dagen, fluconazol 400 mg op dag 1 gevolgd door 200 mg 1dd op dag 2-11, selumetinib 25 mg eenmalig op dag 8. Studie onder 26 gezonde personen.	3A
SPC + EPAR Koselugo	selumetinib + fluconazol	resultaten als Dymond 2017. Fluconazol verhoogde de Cmax van selumetinib met 26% en de AUC met 53% bij gezonde volwassen proefpersonen.	2A
Cohen-Rabbie S. J Clin Pharmacol. 2021;61:1493-1504. doi: 10.1002/jcph.1935.	selumetinib + fluconazol	uitkomsten voorspeld op basis van PBPK-model; ↑ AUC en Cmax selumetinib door: -fluconazol: AUC 1.67x, Cmax 1.3x	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Koselugo	selumetinib + sterke/matige CYP3A4- of 2C19- remmers	vermijd sterke en matige CYP3A4 of CYP2C19-remmers; als dit niet kan verlaag de dosis. Als patiënt 25 mg/m ² 2 dd neemt → 20 mg/m ² 2 dd, als patiënt 20 mg/m ² 2 dd neemt → 15 mg/m ² 2 dd.
EPAR Koselugo	selumetinib	selumetinib was found to be predominantly metabolized by CYP3A4 (85%) and to a lesser extent by CYP3A5, 2C19, 2D6, 2C9 and 2E1. M8 (N-desmethyl selumetinib) formation is predominantly mediated by CYP2C19 with lesser contributions from CYP1A2, 2A6 and 2C9. Glucuronidation is a significant route of elimination for selumetinib phase 1 metabolites to form glucuronide conjugates involving several UGT isoforms (mainly UGT1A1 and 1A3).

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen/Prinses Maxima Centrum: data komen uit studies met volwassenen, maar zijn door te trekken naar kinderen. Effect fluconazol is even sterk als dat van itraconazol, daarom actie Ja.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	2 oktober 2024