

Duvelisib + CYP3A4-remmers

MFB 7879

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Copiktra PBPK: physiologically based pharmacokinetic model	duvelisib + ketoconazol	↑ AUC 4x en ↑ Cmax 1.7x door ketoconazol. Regime: ketoconazol 200 mg 2 dd op dag 3-7, duvelisib 10 mg eenmalig op dag 1 en 6, 16 gezonde volwassenen. PBPK-modellering: ↑ duvelisib ~ 1,6x bij steady state bij kankerpatiënten bij combinatie met sterke CYP3A4-remmers. Vanwege tijdsafhankelijke CYP3A4-auto-inhibitie is gevoeligheid duvelisib voor matige en sterke CYP3A4-remmers bij steady state verminderd. EPAR: multiple oral doses of 25 and 75 mg BID IPI-145 in oncology patients with concomitant ketoconazole (200 mg BID) was predicted to cause increases in IPI-145 exposure of approximately 1.59- and 1.45-fold, respectively.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Copiktra	duvelisib + sterke 3A4-remmers	verlaag dosering duvelisib tot 15 mg 2dd bij combinatie
SPC Copiktra	duvelisib + matige 3A4-remmers	op grond van PBPK-modellering en -simulatie wordt geen klinisch significant effect geschat van gelijktijdig gebruikte matige CYP3A4-remmers op de blootstelling aan duvelisib. Verlaging van de dosis duvelisib is niet nodig bij combinatie met matige CYP3A4-remmers, maar mogelijke bijwerkingen van duvelisib moeten nauwlettend worden gevolgd.
EPAR Copiktra	duvelisib	p.62-3: CYP3A4 is the primary CYP450 in the metabolism of duvelisib. In addition, CYP1A2, CYP2B6 and/or CYP2C8 may to a lesser extent be involved in the formation of selected IPI-145 metabolites. Mean metabolite (IPI-656) to parent (M/P) ratio based on AUC varied between 0.88 to 1.3 in healthy subjects following single dose and between 0.99 and 1.21 at steady-state. In patients, M/P ratio at steady-state was 0.95 and 1.0 for 25 mg 2dd and 1.10 for 75 mg 2dd. In vitro investigations have demonstrated IPI-656 to be pharmacologically inactive ((7244-fold less potent against PI3K-δ compared to duvelisib) at relevant exposure levels in terms of effect on PI3K-δ, and thus, of limited clinical relevance.

Opmerkingen

Pubmed: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	17 november 2021