

Avapritinib/Gilteritinib + Fluconazol

MFB 7894

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
EPAR Ayvakyt PBPK: physiologically-based pharmacokinetic modelling GIST: gastro-intestinale stromale tumoren	avapritinib + fluconazol	p.124: PBPK modelling and simulation predicted: ↑AUC avapritinib 1.7x door fluconazol (matige CYP3A4-remmer) p.69-70: tabel 27 met details, zie onderaan	0A
James AJ. Clin Pharmacokinet 2020;59:1273-1290. doi: 10.1007/s40262-020-00888-w. + Clin Pharmacokinet 2021 Jul 23. doi: 10.1007/s40262-021-01060-8 (correctie)	gilteritinib + fluconazol	↑AUCinf gilteritinib 1.4x, ↑Cmax 1.2x. Regime: cohort 1 (n=21) gilteritinib 10 mg eenmalig op dag 1, cohort 2 (n=20) fluconazol 400 mg 1 dd op dag 1 en 200 mg 2 dd op dag 2-28, gilteritinib 10 mg eenmalig op dag 6.	3A
EPAR Xospata	gilteritinib + fluconazol	getallen als James 2020. gilteritinib: ↑AUCinf 1.4x en ↑Cmax 1.2x.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Ayvakyt EPAR Ayvakyt	avapritinib + CYP3A4-remmers	fluconazol niet genoemd. -matige CYP3A4-remmer (niet gespecificeerd): als vermijden niet kan, verlaag aanvangsdosis van 300 mg tot 100 mg 1dd p.124: In vitro studies demonstrated that avapritinib phase I metabolism is predominantly mediated by cytochrome P450 (CYP) 3A4, and to a minor extent by CYP2C9.
SPC + EPAR Xospata	gilteritinib	gilteritinib wordt voornamelijk via CYP3A4 gemetaboliseerd. De primaire metabolieten zijn M17 (gevormd via N-dealkylering en oxidatie), M16 en M10 (beide gevormd via N-dealkylering); geen van deze 3 metabolieten overschreed 10% van de totale blootstelling aan het oorspronkelijke middel. EPAR p.42: in vitro, gilteritinib is metabolised by CYP3A4; metabolism by other CYP enzymes (1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A5) was negligible.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 17-11-21: avapritinib + cimetidine parkeren, toename AUC 1.1x valt onder ruis.

PubMed: niets

Stockley: -

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Nee	17 november 2021

Avapritinib: info uit EPAR Ayvakyt

Table 27: Summary of Predicted Geometric Mean C_{max} and AUC ratios for Avapritinib in the Absence and Presence of CYP3A Inhibitors and Inducers in Patients with GIST Following Single (300 mg) and Repeat (300 mg QD for 15 days) Oral Dosing of Avapritinib

Perpetrator	Geometric Mean Ratio			
	Single Dose (300 mg)		Repeat Dose (300 mg QD for 15 days)	
	C_{max}	AUC	C_{max}	AUC
Itraconazole (strong CYP3A inhibitor)	1.24	4.79	3.85	7.45
Ketoconazole (strong CYP3A inhibitor)	1.24	3.52	3.09	3.90
Fluconazole (moderate CYP3A inhibitor)	1.18	2.92	2.39	1.67
Cimetidine (weak CYP3A inhibitor)	1.05	1.19	1.16	1.10
Efavirenz (moderate CYP3A inducer)	0.69	0.31	0.45	0.23

Abbreviations: AUC = area under the plasma concentration-time curve; C_{max} = maximum observed concentration; CYP3A = cytochrome P450 3A; GIST = gastrointestinal stromal tumor; QD = once daily.

Source: PBPK DDI Report, Table 1.