

Zanubrutinib + Fluconazol/Diltiazem

MFB 8145

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tariq B. Leuk Lymphoma 2023;64:329-38.	zanubrutinib + fluconazol diltiazem	fluconazol/diltiazem: icm zanubrutinib 80 mg 2dd vergelijkbare AUC tov alleen zanubrutinib 320 mg/dag: 'AUC0-24h geometric least squares mean ratios approaching 1 (0.94 for fluconazole and 0.81 for diltiazem') Regime: zanubrutinib 320 mg/dag alleen, of zanubrutinib 80 mg 2dd + fluconazol of diltiazem; 26 patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. Auteurs: results support the USPI dose modifications, which suggest coadministration of zanubrutinib 80mg 2dd with moderate (and 80 mg/day with strong CYP3A inhibitors → GIC: studie is ook gedaan met sterke remmer voriconazol, deze interactie loopt via M 820).	3A
SPC + EPAR Brukinsa	zanubrutinib + fluconazol, diltiazem	↑AUC en Cmax zanubrutinib 2x door 'matige remmers' obv PBPK-model (fluconazol 200 & 400 mg QD; diltiazem 60 mg TID).	0-1A
Brukinsa FDA prod.label	zanubrutinib + remmers	predicted: ↑AUC 3.8x door fluconazol 400 mg 1dd en 2.6x door diltiazem.	1A
Chen L. Front Pharmacol 2022;13:960186.	zanubrutinib + fluconazol	PBPK model (multi dose regimen) ↑AUC zanubrutinib 1.81x door fluconazol	0-1A
Wang K. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2021;10:441-54. PBPK: physiologically-based pharmacokinetic model	zabrutinib + remmers	PBPK model: model predictions were generally within 1.5-fold of the observed clinical data. The simulations indicated that strong, moderate, and mild CYP3A inhibitors may increase zanubrutinib exposures by approximately four-fold, two- to three-fold, and <1.5- fold, respectively.	0-1A

Overig	Stof	Effect
SPC + EPAR Brukinsa Brukinsa FDA prod.label: zelfde advies	zanubrutinib + CYP3A4-remmers	- matige CYP3A4-remmers: verlaag naar 80 mg 2dd p.36 BGB-3111 is a substrate of CYP3A4. p.62 Zanubrutinib as a victim of DDI of strong CYP3A4 inhibitor (itraconazole) was investigated in clinical Study BGB-3111- 104. The model was used to predict DDI potential with strong, moderate and mild CYP3A4 inhibitors. Ongoing Study BGB- 3111-113 will confirm the proposed dose recommendations for Z in the presence of strong (clarithromycin and voriconazole) and moderate (fluconazole and diltiazem) CYP3A inhibitors.
Zhang H. Pharmacol Res Perspect 2021;9:e00870.	zabrutinib	In vitro study. Phenotyping studies indicate CYP3A is the major CYP isoform responsible for zanubrutinib (Z) metabolism. Z showed mild reversible inhibition with half maximal inhibitory concentration (IC ₅₀) of 4.03, 5.69, and 7.80 μM for CYP2C8, CYP2C9, and CYP2C19, respectively. Data in human hepatocytes disclosed induction potential for CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C enzymes. Transport assays demonstrated that Z is a potential substrate of P-gp. Additionally, Z is neither an inhibitor of P-gp at concentrations up to 10.0 μM nor an inhibitor of BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, and OAT3 at concentrations up to 5.0 μM. The in vitro results were correlated with the available clinical DDIs using basic models and mechanistic static models. Z is not likely to be involved in transporter-mediated DDIs. CYP3A inhibitors and inducers may impact systemic exposure of Z.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 15-03-23: studie Tariq 2023 bevestigt het advies voor dosisverlaging naar 80 mg 2dd. In deze studie met patiënten blijkt dat de AUC van de volledige dosis Z 320 mg/dag vergelijkbaar is met de AUC van de verlaagde dosis 80 mg 2dd igv combinatie met een matige remmer fluconazol/diltiazem (en met de AUC van de verlaagde dosis 80 mg 1dd igv combinatie met een sterke remmer voriconazol, deze interactie loopt via M 820).

Er is nog navraag gedaan bij hematologen uit UMCU en AmsterdamUMC, die zijn ook akkoord met actie Ja voor fluconazol en diltiazem ('matige CYP3A4-remmers') en het bijbehorende advies voor dosisaanpassing. Zanubrutinib geeft opvallend weinig bijwerkingen maar die kunnen natuurlijk wel komen bij een te hoge dosering, meest voorkomende bijwerking is neutropenie.

Stockley: -

PubMed: verder niets.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Ja	15 maart 2023