

Mariarosanna De Fina, Francesca Scicchitano, Janette Monzillo, Antonio Consiglio, Daniela Scala
Area SIFO Informazione Scientifica, Counselling e Farmacia Narrativa

L'importanza delle interazioni tra farmaci durante le terapie con inibitori della tirosin-chinasi ALK

INTRODUZIONE

Con l'espressione "interazione tra farmaci" (*Drug-Drug Interaction*, DDI) si identifica generalmente il fenomeno che si verifica quando gli effetti, terapeutici o tossici, di un farmaco sono modificati dalla precedente o concomitante assunzione di altri agenti farmacologicamente attivi.¹ Un'interazione tra farmaci si verifica quando la risposta farmacologica alla somministrazione contemporanea di due o più farmaci è diversa da quella attesa sulla base degli effetti noti dei due o più farmaci somministrati singolarmente o, più semplicemente, quando gli effetti di un farmaco A vengono modificati dalla presenza di un altro farmaco B.²⁻⁵ Tali alterazioni possono risultare in un aumento della tossicità di uno o più farmaci assunti o, viceversa, in una riduzione dell'attività terapeutica degli stessi, che comporta un calo anche significativo, se non addirittura un annullamento, dei relativi effetti benefici. Si dovrebbe parlare di interazione solo quando la risposta alla combinazione è diversa dalla somma algebrica delle azioni farmacologiche prese singolarmente.²

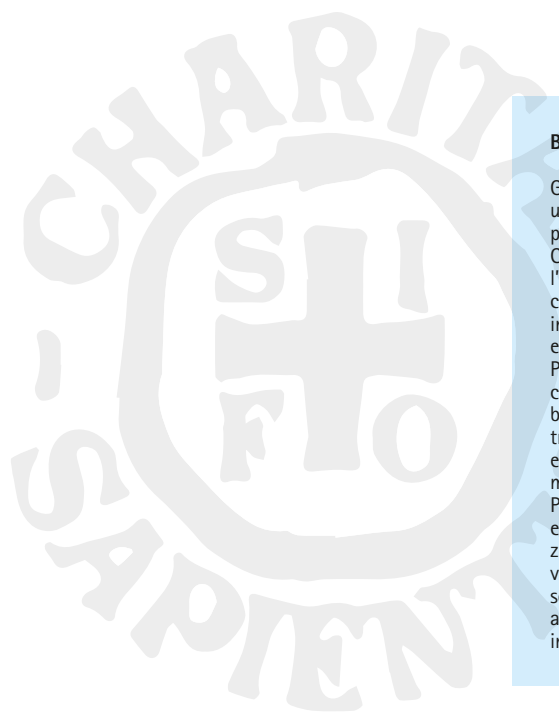
Il manifestarsi di un'interazione farmacologica dipende anche da una serie di fattori legati alle caratteristiche del paziente (es. età, sesso), alle modalità di somministrazione (es. dose, via di somministrazione) e al contesto in cui vengono prescritti i farmaci (es. ospedali, ambulatori medici).⁶

Le interazioni possono essere distinte in due grandi categorie: interazioni farmacocinetiche (*Pharmacokinetics*, PKs) e farmacodinamiche (*Pharmacodynamics*, FD). Le prime includono le interferenze che possono verificarsi durante i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (*Adsorption - Distribution - Metabolism - Excretion*, ADME). Questi processi sono di per sé soggetti a una certa variabilità interindividuale: per tale motivo, la prevedibilità di dette interazioni è limitata, oltre che dalla difficoltà di conoscere il profilo farmacocinetico di tutti i farmaci, anche dall'impossibilità pratica di individuarne a priori l'entità, e quindi la reale portata clinica. Le interazioni farmacodinamiche, invece, si riferiscono agli effetti risultanti dalle azioni farmacologiche specifiche dei composti e sono, in generale, più prevedibili.⁷

Le interazioni farmacocinetiche prevedono l'alterazione, da parte di un farmaco A, del processo di ADME di altro farmaco B.¹

Le interazioni farmacocinetiche più frequenti sono sicuramente quelle relative al metabolismo dei farmaci, in particolare influenzanti le reazioni di fase I, in cui gli isoenzimi del citocromo P-450 giocano un ruolo chiave.^{3,6} (Box 1).

Naturalmente, gli induttori enzimatici aumentano la metabolizzazione e gli inibitori la diminuiscono, con conseguenze cliniche che variano a seconda del metabolita coinvolto, in considerazione del fatto che i farmaci possono essere metabolizzati a forme attive, inattive o tossiche. Per quanto riguarda il processo di eliminazione, l'interferenza di alcuni farmaci sul pH del liquido endotubulare,



Box 1. Il ruolo degli enzimi intestinali del citocromo P-450 (*Cytochrome P-450*, CYP-450)

Gli enzimi intestinali del CYP-450, localizzati sia nel fegato che nell'intestino, metabolizzano un'ampia varietà di farmaci somministrati per via orale, contribuendo alla clearance di questi per effetto di primo passaggio.⁸

CYP3A (CYP3A4 e 3A5) e CYP2C9 rappresentano i principali CYP intestinali, rispettivamente l'80% e il 14% degli enzimi CYP totali.⁹ L'attività del CYP3A a livello epatico ed intestinale condivide punti in comune, ma presenta anche delle differenze: ad esempio, la rifampicina è un induttore del CYP3A epatico ed intestinale, mentre gli effetti del succo di pompelmo sembrano essere selettivi esclusivamente per il CYP3A intestinale.⁸

Poiché gli enzimi del CYP intestinali e la glicoproteina P (*P-GlycoProtein*, P-GP) condividono comuni localizzazioni e inibitori-induttori comuni, essi potrebbero "coordinarsi" a fungere da barriera per l'assorbimento orale del farmaco. Senza i trasportatori di efflusso, l'alta concentrazione dei farmaci somministrati per via orale nell'intestino potrebbe facilmente saturare gli enzimi del CYP negli enterociti, con conseguente presenza di un minor numero di metaboliti e maggiore quantità di farmaco immodificato rilasciato nel sangue.⁸

Pertanto, l'interazione tra gli enzimi del CYP intestinale e la P-GP può consentire un'elevata efficienza del metabolismo intestinale, che potrebbe avere un effetto sostanziale sull'eliminazione di primo passaggio dei farmaci somministrati per via orale: una grande percentuale di essi viene pertanto eliminata prima che possano raggiungere la circolazione sistemica. I farmaci che sono substrati intestinali del CYP non solo mostrano bassi livelli di biodisponibilità, ma hanno anche maggiori probabilità di essere suscettibili alle DDI con altri substrati del CYP, inibitori o induttori.⁹

sui sistemi di trasporto attivo e sul flusso ematico renale può alterare l'escrezione di altri farmaci. Infine, le interazioni farmacodinamiche, legate ai meccanismi di azione, sono riconducibili ai fenomeni di sinergismo, con aumento dell'effetto farmacologico (come, ad esempio, nel caso della sonnolenza indotta dall'uso contemporaneo di benzodiazepine e antistaminici), o di antagonismo, nel qual caso si verifica la diminuzione dell'effetto farmacologico.

Gli antagonismi (competitivi o non competitivi) possono essere di tipo farmacologico, nel caso in cui un antagonista impedisce il legame di un farmaco agonista al suo recettore (es. naloxone vs morfina), o di tipo funzionale, quando due farmaci presentano effetti opposti agendo su recettori diversi.^{1,2}

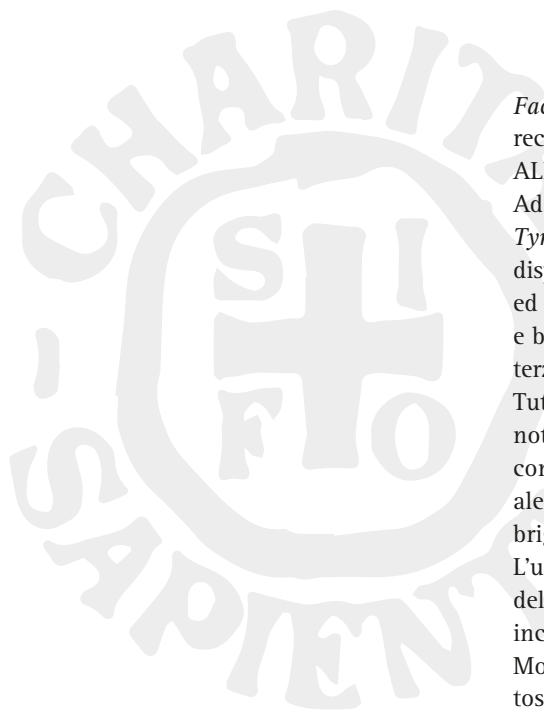
Una delle classificazioni più utilizzate ed accettate a livello internazionale è quella fornita dalla banca dati Micromedex, che suddivide le interazioni in base alla gravità (Tabella 1), fornendo anche il grado di documentazione, da eccellente a sconosciuta, in base alle evidenze disponibili in letteratura.¹⁰

INIBITORI DELLA TIROSIN-CHINASI ALK (ALK-TKIS) E DDI

Il cancro del polmone è una delle neoplasie maligne più comuni e letali in tutto il mondo, la cui forma più frequente è il cancro del polmone non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC). È stato dimostrato che il NSCLC è guidato da vari oncogeni attivati. Inizialmente associato all'attivazione di mutazioni nella crescita del recettore del fattore di crescita dell'epidermide (*Epidermal Growth*

Tabella 1. Classificazione delle DDI secondo Micromedex.¹⁰

Controindicata	I farmaci sono controindicati per l'utilizzo contemporaneo
Maggiore	L'interazione può essere potenzialmente letale e/o richiedere un intervento medico per ridurre al minimo o prevenire gravi effetti avversi
Moderata	L'interazione può causare un peggioramento delle condizioni del paziente e/o richiedere una modifica della terapia
Minore	L'interazione avrebbe limitati effetti clinici



Factor Receptor, EGFR), NSCLC è oggi associato anche a mutazioni del gene del recettore tirosin-chinasico del linfoma anaplastico (*Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK).

Ad oggi, diversi inibitori della tirosin-chinasi ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase Tyrosine-Kinase Inhibitors*, ALK-TKIs) sono stati sviluppati e sono ampiamente disponibili nella pratica clinica: crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib ed entrectinib.¹¹ Crizotinib è un ALK-TKIs di prima generazione, ceritinib, alectinib e brigatinib di seconda generazione, mentre lorlatinib ed entrectinib ALK-TKIs di terza generazione.

Tutti gli ALK-TKIs hanno un'ottima biodisponibilità orale, e ciò migliora notevolmente la qualità di vita dei pazienti. Dopo l'assunzione orale, la concentrazione plasmatica massima mediana (Cmax) di crizotinib, ceritinib, alectinib ed entrectinib viene raggiunta entro 4-6 ore, mentre i tempi stimati per brigatinib e lorlatinib sono rispettivamente da 1 a 4 ore e da 1,2 a 2 ore. L'unico svantaggio correlato alla somministrazione orale della terapia è l'aumento delle potenziali DDI, connesso alla variabilità dei pazienti e al rischio di incremento della tossicità e/o riduzione dell'efficacia.

Molti farmaci antitumorali assunti per via orale possono causare grave tossicità, in quanto piccole differenze nella concentrazione del farmaco possono determinare svariati effetti nei diversi pazienti. Inoltre, nei pazienti anziani la presenza di comorbidità determina un incremento della probabilità di sviluppare DDI.^{11,12}

Le DDI correlate all'assorbimento comportano un assorbimento incompleto dei farmaci, con conseguenze sull'efficacia terapeutica di questi ultimi direttamente correlabili a ridotta biodisponibilità o ad effetto di primo passaggio.¹

I pazienti oncologici spesso assumono terapie quali inibitori della pompa protonica (*Proton Pump Inhibitors*, PPI), antagonisti H2 (*Histamine H2-Receptor Antagonists*, H2RA) e antiacidi per trattare l'ipersecrezione di acido gastrico. L'aumento del pH gastrico può determinare tuttavia una riduzione della solubilità e dell'assorbimento, e di conseguenza anche dell'efficacia, di tutti quei farmaci la cui solubilità è pH-dipendente quali, nel caso specifico, gli ALK-TKIs.¹²

Nonostante gli studi presenti in letteratura evidenzino una sostanziale riduzione della solubilità degli ALK-TKIs quando somministrati a pH superiore a 6,5, l'area sotto la curva (*Area Under Curve*, AUC) evidenzia un decremento pari solo a circa il 10% delle condizioni standard, che pertanto non rappresenta una condizione clinicamente rilevante e non necessita di aggiustamenti nella dose.

Tutti gli ALK-TKIs sono metabolizzati in modo simile dagli enzimi appartenenti alla famiglia del CYP-450: l'isoforma maggiormente coinvolta è il CYP3A4, ma anche altre isoforme sembrano svolgere ruoli rilevanti (Tabella 2).

Inibitori ed induttori del CYP determinano importanti effetti sugli ALK-TKIs, ma anche gli stessi ALK-TKIs influenzano l'esposizione ad altri farmaci, come rappresentato dalle tabelle sottostanti (Tabelle 3-4).

Fatta eccezione per alectinib, gli inibitori e gli induttori del CYP possono alterare significativamente l'esposizione agli ALK-TKIs e provocare DDI clinicamente rilevanti. Pertanto, è opportuno evitare l'uso concomitante di crizotinib, ceritinib, brigatinib, lorlatinib ed entrectinib con potenti inibitori o induttori del CYP3A. Qualora ciò fosse inevitabile, le dosi dei suddetti ALK-TKIs devono essere ridotte. Inoltre, trattandosi di inibitori del CYP3A, essi possono influenzare significativamente l'esposizione al midazolam. Oltre agli enzimi CYP epatici, anche le isoforme intestinali sono coinvolte nel metabolismo del farmaco, e la loro inibizione o induzione può modificare l'assorbimento di un farmaco.

Tabella 2. Caratteristiche farmacologiche degli ALK-TKIs.

	Metabolismo	CYP3A4/5	CYP2B6	CYP2C9	UGT	Glicoproteina-P
Alectinib ¹³	CYP3A4	Inibitore debole	Induttore debole	Induttore debole	Induttore debole	Inibitore debole
Brigatinib ^{13,14}	CYP3A4 e CYP2C8	Induttore forte	Induttore debole	Induttore debole	Induttore debole	Inibitore debole
Ceritinib ¹⁵	CYP3A4 e CYP2C9	Inibitore forte	Inibitore debole	Inibitore debole	Inibitore debole	Inibitore forte
Crizotinib ¹³⁻¹⁵	CYP3A4 e CYP3A5	Inibitore moderato	Inibitore moderato	Inibitore moderato	Inibitore debole	Inibitore forte
Entrectinib ¹³⁻¹⁶	CYP3A4	Inibitore debole	Inibitore moderato	Inibitore moderato	Inibitore moderato	Inibitore moderato
Lorlatinib ¹³⁻¹⁷	CYP3A4 e UGT1A4	Induttore moderato	Induttore debole	Induttore debole	Induttore debole	Induttore moderato

UGT1A4= UDP-glucuronosiltransferasi 1A4; UGT= uridina difosfato-glucuronosiltransferasi.

Tabella 3. Effetti degli inibitori e degli induttori del CYP sugli ALK-TKIs.

Farmaci	CYP enzimi		Rilevanza clinica	Raccomandazioni
	Inibitori	Induttori		
Crizotinib ^{1,14,-16}	ketoconazolo itraconazolo		Si Si	Evitare l'uso concomitante di forti inibitori CYP3A; se l'uso concomitante è inevitabile, ridurre la dose di crizotinib a 250mg/die.
	Diltiazem/ Verapamil	Rifampicina	Non nota Si	Cautela raccomandata quando si utilizzano moderati inibitori CYP3A. Evitare l'uso concomitante di forti inibitori CYP3A.
Ceritinib ^{3,17,18}	Ketoconazolo Fluconazolo		Si No	Evitare l'uso concomitante di forti inibitori CYP3A; se l'uso concomitante è inevitabile, ridurre la dose ad un terzo.
		Rifampicina Efavirenz	Si No	Evitare l'uso concomitante di forti induttori di CYP3A.
Alectinib ^{19,7,20}	Posaconazolo		No	Non sono richiesti aggiustamenti di dose quando alectinib è cosomministrato con inibitori o induttori del CYP3A.
		Rifampicina	No	
Brigatinib ^{21,22}	Itraconazolo		Si	Evitare l'uso concomitante di forti inibitori CYP3A; se l'uso concomitante è inevitabile, ridurre la dose di brigatinib una volta al giorno di circa il 50%.
	Diltiazem/ Verapamil		Si	Evitare la co-somministrazione di inibitori moderati del CYP3A; se la co-somministrazione è inevitabile, ridurre il brigatinib una volta al giorno di circa il 40%.
	Gemfibrozil		No	Nessun aggiustamento della dose è richiesto quando brigatinib è coadministrato con inibitori CYP2C8.
		Rifampicina Efavirenz	Si Si	Evitare la co-somministrazione di forti o moderati induttori CYP3A; se la co-somministrazione è inevitabile, aumentare il brigatinib come segue: una dose giornaliera con incrementi di 30 mg dopo 7 giorni di trattamento, fino ad un massimo di due volte la dose di brigatinib iniziale.
Lorlatinib ^{12,23}	Itraconazolo		Si	Evitare la co-somministrazione di forti inibitori del CYP3A; se l'uso concomitante è inevitabile, ridurre la dose iniziale di lorlatinib da 100 mg a 75 mg, e da 75 mg a 50 mg se si sono verificate reazioni avverse.
		Rifampicina	Si	Evitare la co-somministrazione di forti induttori CYP3A.
Entrectinib ^{9,13}	Itraconazolo		Si	Per adulti e pazienti pediatriche di 12 anni e per anziani con BSA maggiore di 1,5 m ² , la co-somministrazione di entrectinib con moderati o forti inibitori del CYP3A deve essere evitata; se non si può evitare la co-somministrazione, entrectinib 100 mg è raccomandato per CYP3A4 forti ed entrectinib 200 mg qd (quotidie) per inibitori moderati del CYP3A4. Per i pazienti pediatriche di 12 anni e per i più anziani con BSA inferiore o uguale a 1,5 m ² , evitare la co-amministrazione di inibitori moderati o forti del CYP3A.
	Eritromicina		Si	
		Rifampicina Efavirenz	Si Si	Evitare la co-somministrazione di moderati o forti induttori CYP3A.

FOCUS: INTERAZIONI DEGLI ALK-TKIS CON GLI ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI (DOACS)

È noto che tra circa un sesto dei pazienti affetti da NSCLC vi sia un aumentato rischio di tromboembolia venosa (TEV) ed altre complicanze tromboemboliche, così come un'accresciuta incidenza di ictus e fibrillazione atriale.¹⁷⁻²¹ Pertanto, la prevenzione e il trattamento delle tromboembolie si configurano come problematiche di notevole rilevanza.

Ad oggi, gli anticoagulanti orali diretti (*Direct Oral Anti-Coagulants*, DOACs) rappresentano lo standard di cura nel trattamento della TEV e nella prevenzione delle complicanze tromboemboliche della fibrillazione atriale, in quanto considerati efficaci, sicuri e più convenienti rispetto alle eparine a basso peso molecolare (*Low Molecular Weight Heparins*, LMWHs) o agli antagonisti della vitamina K (*Vitamin K Antagonists*, VKAs).

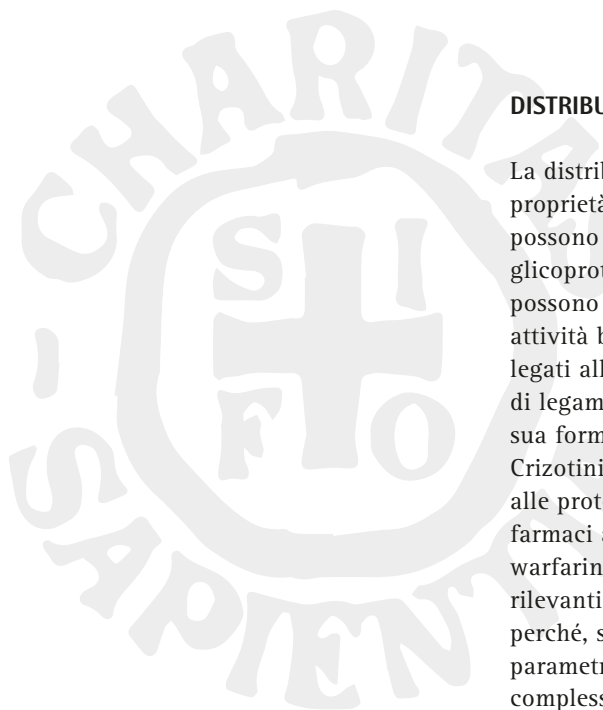
I DOACs, altrimenti noti come “nuovi o anticoagulanti orali”, agiscono inibendo direttamente l'attivazione del fattore Xa (apixaban, edoxaban e rivaroxaban) o l'attivazione del fattore II in modo reversibile (dabigatran).

I DOACs possono essere assunti per via orale e non richiedono un monitoraggio frequente, a differenza di LMWHs e VKAs, che richiedono un'iniezione sottocutanea quotidiana o un monitoraggio frequente del rapporto interno normalizzato.²¹

Considerato che i DOACs trovano largo impiego nella pratica clinica, si rende necessario valutare le possibili DDI di queste molecole con altri farmaci che il paziente con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) può avere necessità di assumere, come ad esempio, nel caso specifico, gli ALK-TKIs (Tabella 5).¹⁷⁻²² Si riportano nella stessa Tabella 5 anche le possibili DDI con Betrixaban, farmaco approvato, ad oggi, solo da FDA anche per la profilassi di lunga durata per TEV nei pazienti con malattie mediche acute.

Tabella 5. Potenziali interazioni degli ALK-TKIs con i DOACs.²¹

ALK-TKIs	DOACs				
	Apixaban	Rivaroxaban	Betrixaban	Dabigatran	Edoxaban
Alectinib	Ridurre la dose del 25%	Fortemente controindicato	Fortemente controindicato	Somministrare il dabigatran 2 ore prima della dose di ALK-TKIs	Ridotta interazione
Brigatinib	Fortemente controindicato				Fortemente controindicato
Ceritinib	Ridurre la dose del 50%				Ridotta interazione
Crizotinib	Ridurre la dose del 25%				Ridotta interazione
Entrectinib	Ridotta interazione				Ridotta interazione
Lorlatinib	Fortemente controindicato				Incrementare la dose del dabigatran del 200%.



DISTRIBUZIONE

La distribuzione è in gran parte determinata dal flusso sanguigno e dalle proprietà leganti dei farmaci con le proteine plasmatiche. Gli ALK-TKIs possono legarsi a diverse proteine plasmatiche, come albumina, α 1-glicoproteina acida, lipoproteine e immunoglobuline. I farmaci non legati possono attraversare le membrane cellulari, distribuirsi nei tessuti ed esercitare attività biologica. In teoria, se vengono co-somministrati farmaci altamente legati alle proteine, un farmaco A può spostare un altro farmaco B dal suo sito di legame con le proteine plasmatiche, aumentando la concentrazione della sua forma non legata ed alterando il suo volume di distribuzione apparente. Crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib ed entrectinib sono altamente legati alle proteine plasmatiche ($\geq 90\%$), e potrebbero dunque interagire con altri farmaci a loro volta altamente legati alle proteine, come la fenitoina e il warfarin; tuttavia, esistono poche prove a sostegno di interazioni clinicamente rilevanti dovute allo spostamento dai siti di legame proteico, probabilmente perché, sebbene i cambiamenti nel legame proteico possano influenzare i parametri farmacocinetici di un farmaco, raramente ne alterano l'esposizione complessiva.

La distribuzione dei farmaci nei tessuti è mediata dai trasportatori; ne consegue che anche l'inibizione o l'induzione dei trasportatori può influenzare la distribuzione dei farmaci. Ad esempio, crizotinib è un substrato di P-GP, il che è coerente con il fatto che crizotinib è relativamente inefficace per il cancro associato a metastasi cerebrali. Tuttavia, quando co-somministrato con elacridar, inibitore duale di P-GP e della proteina di resistenza del carcinoma mammario (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP), l'accumulo cerebrale di crizotinib aumenta. Analogamente a crizotinib, l'accumulo cerebrale di ceritinib è limitato da P-GP e BCRP, e la somministrazione concomitante di inibitore di P-GP e inibitore di BCRP può aumentarne l'accumulo cerebrale. Al contrario, alectinib, lorlatinib e entrectinib non sono substrato di P-GP e BCRP: ciò spiega il motivo per cui mostrano una buona penetrazione attraverso la barriera emato-encefalica (*Blood-Brain Barrier*, BBB).²⁵

I TRASPORTATORI DEI FARMACI

I trasportatori svolgono un ruolo importante nel trasporto di membrana di molti farmaci, essendo coinvolti nei processi di distribuzione nel tessuto intestinale, di assorbimento epatico e di escrezione biliare e renale. Tuttavia, la loro inibizione o induzione può avere un impatto significativo sulla farmacocinetica dei farmaci, alterandone l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'eliminazione.

I trasportatori dei farmaci sono distribuiti in tutto il corpo, in particolare nell'intestino, nel fegato, nei reni e nella BBB, e possono essere suddivisi in due grandi famiglie: i trasportatori ABC (dall'inglese *ATP-binding cassette*), così classificati in virtù del loro dominio che lega l'adenosina trifosfato (ATP), e i trasportatori di soluti (*solute carrier transporters*, SLC).

Gli ABC sono trasportatori di efflusso di farmaci, tra cui P-GP, proteina 2 multifarmaco resistente (*Multidrug Resistance Protein 2*, MRP2) e la BCRP. Al contrario, gli SLC sono trasportatori di farmaci per l'afflusso, compresi i peptidi trasportatori di anioni organici (*organic anion transporting peptides*, OATPs), i trasportatori di anioni organici (*organic anion transporters*, OATs) ed i trasportatori di cationi (*organic cation transporters*, OCTs).

Le potenziali DDI fra trasportatori di farmaci e ALK-TKIs sono descritti nella Tabella 6, mentre nella Tabella 7 sono riportate le potenziali DDI tra gli ALK-TKIs e altri substrati di trasportatori.

L'eliminazione epatica rappresenta la principale via di eliminazione degli ALK-TKIs, pertanto l'inibizione o l'induzione dei trasportatori epatici e degli enzimi CYP può aumentare o diminuire l'escrezione dei farmaci interessati, determinando DDI clinicamente rilevanti. Poiché alectinib e lorlatinib non sono substrati per i trasportatori, non si prevede che la co-somministrazione con inibitori o induttori dei trasportatori abbia effetti rilevanti sull'eliminazione di questi due farmaci. Dal momento che fegato e rene sono i due organi principali per l'eliminazione dei farmaci, in tale contesto la DDI può verificarsi a causa dell'insufficienza renale o dell'insufficienza epatica. Poiché i farmaci vengono eliminati principalmente dal fegato e dai reni, queste due patologie possono avere un impatto significativo sulla loro farmacocinetica e causare DDI.

Tabella 6. Le possibili DDI fra i trasportatori di farmaci e gli ALK-TKIs.

ALK-TKIs	Substrati	Raccomandazioni
Crizotinib ^{1,8,26}	P-GP, OATP1B1/3, OATP2B1, OCT2	Non disponibile
Ceritinib ^{3,10}	P-GP (MAJOR) BCRP (WEAK)	EMA: si consiglia cautela quando si effettua uso concomitante di inibitori e induttori della P-GP.
Alectinib ^{6,8,27}	Non disponibile	EMA: le DDI clinicamente rilevanti con inibitori e induttori della P-GP hanno una bassa possibilità di verificarsi.
Brigatinib ^{8,10}	P-GP, BCRP	FDA/EMA: non è richiesto alcun aggiustamento di dose necessaria per brigatinib quando co-somministrato con P-GP e BCRP inibitori.
Lorlatinib ^{12,14}	Non disponibile	EMA: le DDI clinicamente rilevanti con P-GP e BCRP inibitori o induttori hanno una bassa possibilità di verificarsi.
Entrectinib ⁹	Non disponibile	Non disponibile.

Tabella 7. Le potenziali DDI tra ALK-TKIs e altri Substrati dei trasportatori.

ALK-TKIs	Inibitori	Raccomandazioni
Crizotinib ^{1,8,27,28}	P-GP, OCT1/2, OATP1B1/3, OATP2B1, OATP4C1, MATE1, MATE2-K	EMA: si consiglia attenta sorveglianza clinica quando si utilizzano questi substrati.
Ceritinib ^{3,10,29}	P-GP, BCRP, OATP1B1/3, OAT1, OCT2	EMA: dovrebbe essere esercitata cautela con l'uso concomitante di questi substrati.
Alectinib ^{6,8,30}	P-GP, BCRP, BSEP	EMA: è consigliato un monitoraggio appropriato quando vi è co-somministrazione con questi substrati.
Brigatinib ^{8,10}	P-GP, BCRP, OCT1, MATE1, MATE2-K	EMA: i pazienti dovrebbero essere attentamente monitorati in caso di uso concomitante di questi substrati con basso indice terapeutico.
Lorlatinib ^{12,14}	P-GP, OCT1, OAT3, MATE1, OATP1B1/3, BCRP	NA
Entrectinib ⁹	P-GP, BCRP, OATP1B1, and MATE1	NDA: non è necessario l'aggiustamento della dose per i substrati P-GP quando co-somministrati con entrectinib.

EFFETTI DEL CIBO SULL'ASSORBIMENTO DEGLI ALK-TKIS

Le interazioni cibo-farmaco possono avere una dei seguenti quattro effetti farmacocinetici sull'assorbimento di un farmaco somministrato: ritardo, aumento, diminuzione o nessun effetto.³¹

I meccanismi degli effetti del cibo sull'assorbimento orale del farmaco includono un aumento dei valori del pH gastrointestinale, un aumento della secrezione di sali biliari, lo svuotamento gastrico ritardato, un aumento del sangue epatico e del flusso di liquidi gastrointestinali, cambiamenti nell'attività dei trasportatori del farmaco e degli enzimi intestinali, oltre che il legame al farmaco.

Durante la vita quotidiana dei pazienti, la somministrazione orale dei farmaci, con o senza cibo, può avere diversi vantaggi e svantaggi. Pertanto, è essenziale capire se uno specifico farmaco assunto per via orale debba essere assunto con o senza cibo.

Nella Tabella 8 sono mostrati i principali effetti del cibo sull'assorbimento degli ALK-TKIs.

Il cibo può aumentare significativamente l'assorbimento di ceritinib ed alectinib, di conseguenza si consiglia di assumerli con i pasti. Al contrario, si ritiene che gli effetti del cibo sull'assorbimento di crizotinib, brigatinib, lorlatinib ed entrectinib non abbiano implicazioni cliniche: possono quindi essere assunti indipendentemente dai pasti.

In particolare, ceritinib deve essere assunto con cibo una volta al giorno e alla dose raccomandata di 450 mg. Nei pazienti che sviluppano una condizione clinica concomitante e non sono in grado di assumere ceritinib con il cibo, è consentita la somministrazione a stomaco vuoto come regime di trattamento continuato alternativo, in cui non deve essere assunto alcun cibo per almeno due ore prima e un'ora dopo la somministrazione della dose. Quest'ultima deve essere regolata correttamente: nel caso di pazienti trattati con 450 mg o 300 mg a stomaco pieno, la dose deve essere aumentata rispettivamente a 750 mg o 450 mg a stomaco vuoto; nel caso, invece, di pazienti trattati con 150 mg a stomaco pieno, il trattamento deve essere sospeso.³² I pazienti devono essere istruiti al fine di evitare la contemporanea assunzione di pompelmo e/o succo di pompelmo, in quanto essa può comportare l'inibizione del CYP3A nella parete intestinale, con conseguente aumento della biodisponibilità di ceritinib,³³ oltre che delle tossicità sistemiche che ne potrebbero derivare.

In base a quanto riportato nella Tabella 8, il Crizotinib, classificato come composto di classe 4 (bassa solubilità e bassa permeabilità) dal Biopharmaceutics Classification System (BCS), può essere assunto indipendentemente dai pasti, in quanto la somministrazione concomitante con un pasto ricco di grassi ha determinato leggere riduzioni (circa il 14%) sia dell'AUC che della Cmax. Per quanto riguarda il ceritinib, uno studio sull'effetto alimentare⁴⁰ condotto su soggetti sani, ha dimostrato che una dose di 500 mg di questo farmaco somministrata con un pasto ricco di grassi (1000 calorie e 58 grammi di grassi) ha aumentato l'AUC del 73% e la Cmax del 41%, mentre un pasto a basso contenuto di grassi (330 calorie e 9 grammi di grassi) ha aumentato l'AUC di ceritinib del 58% e la Cmax del 43%. Quando la dose di ceritinib è stata incrementata a 750 mg, l'AUC e la Cmax sono aumentate rispettivamente del 64% e del 58%, con un pasto ricco di grassi, e rispettivamente del 39% e del 42% con un pasto a basso contenuto di grassi, rispetto a condizioni di digiuno. In uno studio di ottimizzazione della dose condotto su pazienti, la somministrazione di una dose giornaliera di 450 mg di ceritinib con il cibo (da 100 a 500 calorie e da 1,5 a 15 grammi di grassi) ha determinato un'esposizione allo stato stazionario simile a ceritinib e una tollerabilità gastrointestinale più favorevole rispetto a ricevere 750

mg, al giorno, a digiuno. Pertanto, la dose raccomandata di ceritinib è di 450 mg, per via orale, una volta al giorno, con il cibo.⁴⁰

Un altro studio che ha esaminato gli effetti del cibo sulla farmacocinetica di alectinib ha mostrato che un pasto ricco di grassi aumentava notevolmente del 211% l'AUC e del 231% la Cmax.²⁷⁻²⁹

Brigatinib è considerato una sostanza BCS di classe 1 (elevata solubilità e alta permeabilità). Durante gli studi sull'effetto alimentare, l'AUC e la Cmax di brigatinib sono state ridotte rispettivamente del 2% e del 13% in soggetti sani quando somministrato con un pasto ricco di grassi (920 calorie, 58 grammi di carboidrati, 59 grammi di grassi e 40 grammi di proteine). Pertanto, il brigatinib può essere assunto indipendentemente dai pasti.⁴⁰

La somministrazione di lorlatinib, considerato composto BCS di classe 4 (bassa solubilità e bassa permeabilità), con un pasto ricco di grassi (1000 calorie, con 150 calorie da proteine, 250 calorie da carboidrati e da 500 a 600 calorie da grassi) ha comportato un aumento del 5% dell'AUC e una diminuzione del 9% della Cmax rispetto a condizioni a digiuno. Il cibo non ha avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a lorlatinib, che può pertanto essere somministrato indipendentemente dal cibo.⁴⁰

Entrectinib è considerato un composto BCS di classe 2 (bassa solubilità e alta permeabilità); quando una singola dose di 600 mg di tale farmaco è stata somministrata con un pasto ricco di grassi e ipercalorico, l'AUC e la Cmax di entrectinib sono aumentate rispettivamente del 15% e del 6%, per cui il cibo non ha avuto un effetto significativo sull'esposizione a entrectinib.⁴⁰

INTERAZIONI FARMACODINAMICHE

Negli studi clinici⁴¹⁻⁴⁴ è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT con ceritinib. Pertanto, ceritinib deve essere usato con cautela in pazienti che hanno o possono manifestare un prolungamento dell'intervallo QT, inclusi quei pazienti che assumono medicinali anti-aritmici come quelli di classe I (es. chinidina, procainamide, disopiramide) o di classe III (es. amiodarone, sotalolo, dofetilide, ibutilide), o altri medicinali che possono portare ad un prolungamento dell'intervallo QT come domperidone, droperidolo, cloroquina,

Tabella 8. Effetto del cibo sull'assorbimento degli ALK-TKIs.

ALK-TKIs	BCS	Dose	Condizione	Rilevanza clinica	Raccomandazioni
Alectinib ²⁷⁻²⁹	4	600 mg singola dose	Pasto ricco di cibo	No	Assumere con o senza cibo
Brigatinib ^{30,34,35}	1	180 mg singola dose	Pasto ricco di grassi	No	Assumere con o senza cibo
Ceritinib ^{28,32,36}	4	500 mg singola dose	Pasto ricco di grassi Pasto povero di grassi	Si	Assumere col cibo
		750 mg singola dose	Pasto ricco di grassi Pasto povero di grassi		
		450 mg dose multipla	Pasto povero di grassi		
Crizotinib ^{22,23}	4	250 mg singola dose	Pasto ricco di grassi	No	Assumere con o senza cibo
Entrectinib ³⁷	2	600 mg singola dose	Pasto ricco di grassi	No	Assumere con o senza cibo
Lorlatinib ^{38,39}	4	100 mg singola dose	Pasto ricco di grassi	No	Assumere con o senza cibo

BCS: *Biopharmaceutics Classification System* (Sistema di Classificazione Biofarmaceutica)

alofantrina, claritromicina, aloperidolo, metadone, cisapride e moxifloxacina. Nel caso di combinazioni di tali medicinali, è indicato il monitoraggio dell'intervallo QT.⁴¹

CONCLUSIONI

L'articolo 32 della Costituzione italiana tutela la salute come diritto fondamentale dell'individuo e interesse della collettività. È dunque compito delle autorità sanitarie garantire la tutela di tale diritto, consentendo ai cittadini la qualità e l'appropriatezza delle cure, l'equità di accesso ai servizi, nonché l'economicità nell'impiego delle risorse.

Il perseguimento di tale obiettivo deve passare necessariamente anche attraverso un processo di allocazione razionale delle risorse, limitate, a disposizione della sanità pubblica, e si dovrebbe evitare un ulteriore dispendio di mezzi che le conseguenze dell'uso improprio dei farmaci possono provocare. Un sistema sanitario che ponga al centro la sicurezza del paziente e la gestione ottimale delle risorse dovrà dunque farsi carico di monitorare l'attinenza dei prescrittori ai criteri di qualità previsti, e identificare le situazioni di uso inappropriato dei medicinali, in grado di condurre a conseguenze indesiderabili.

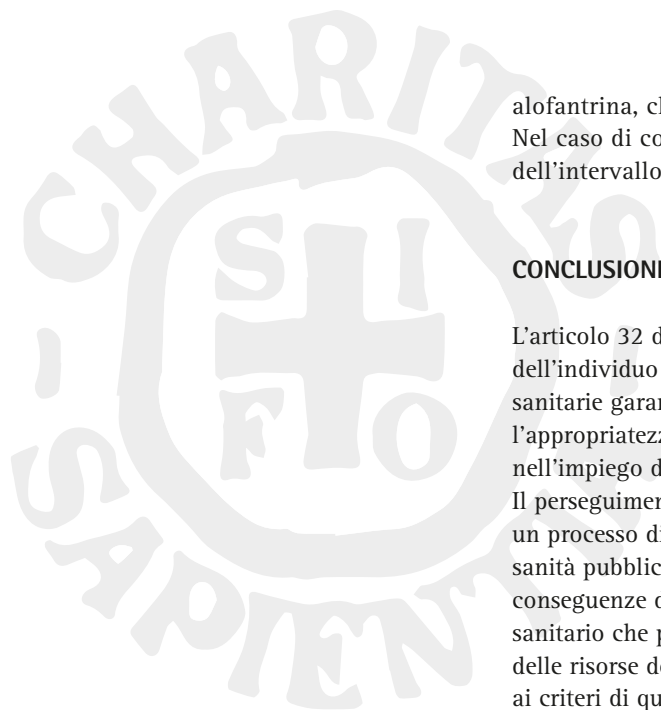
La conoscenza sistematica dell'interazione farmacologica, in particolare a livello di assorbimento, eliminazione, trasporto e metabolismo dei farmaci, può aiutare a prevenire effetti avversi. La previsione delle interazioni farmacodinamiche spesso richiede una comprensione più profonda dei meccanismi alla base dell'effetto collaterale.⁴⁵ L'aumento della multimorbilità associato all'età rende spesso necessario prescrivere più farmaci allo stesso paziente.

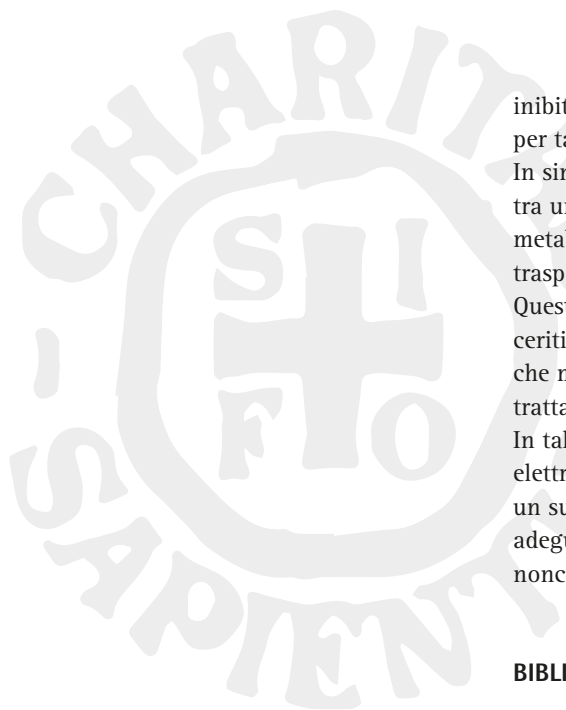
La conoscenza di quale via metabolica enzimatica sia clinicamente rilevante per la metabolizzazione di un farmaco consente di prevedere le interazioni farmacocinetiche. Gli inibitori di alcuni enzimi del citocromo P450 possono influenzare la biodisponibilità di un intero gruppo di farmaci metabolizzati dallo stesso enzima, mentre gli induttori di solito contribuiscono a una perdita di efficacia. Come principio generale, i farmaci che vengono metabolizzati più rapidamente e presentano una biodisponibilità inferiore, comportano un rischio potenziale di interazioni più elevato.

Gli ALK-TKIs sono rapidamente diventati una componente consolidata della pratica oncologica negli ultimi anni.⁴⁶ La farmacocinetica di crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib e entrectinib evidenzia le differenze di assorbimento, metabolismo, distribuzione ed escrezione tra questi ALK-TKIs, che possono influenzare il loro potenziale per l'insorgenza delle DDI.

Sono state riportate multiple DDI clinicamente significative a causa dell'inibizione o dell'induzione degli enzimi epatici del CYP. Ad eccezione di alectinib, gli inibitori e gli induttori del CYP possono alterare significativamente l'esposizione di ALK-TKIs e possono portare a DDI clinicamente rilevanti. Così, per crizotinib, ceritinib, brigatinib, lorlatinib ed entrectinib, il concomitante uso di forti inibitori o induttori del CYP3A deve essere evitato; se l'uso concomitante è inevitabile, le dosi di questi cinque ALK-TKIs dovrebbero essere ridotte. Inoltre, tutti e sei gli ALK-TKIs sono inibitori del CYP3A, e crizotinib, ceritinib, brigatinib e lorlatinib possono influenzare significativamente l'esposizione di midazolam, indicando che l'intervento clinico è necessario quando questi quattro ALK-TKIs sono co-somministrati con altri substrati del CYP3A.^{47,48}

Oltre agli enzimi epatici del CYP, anche gli enzimi intestinali del CYP sono coinvolti nel metabolismo dei farmaci, e l'inibizione o l'induzione di questi ultimi può modificare l'assorbimento di un farmaco.⁴⁹ Per esempio, il pompelmo è un



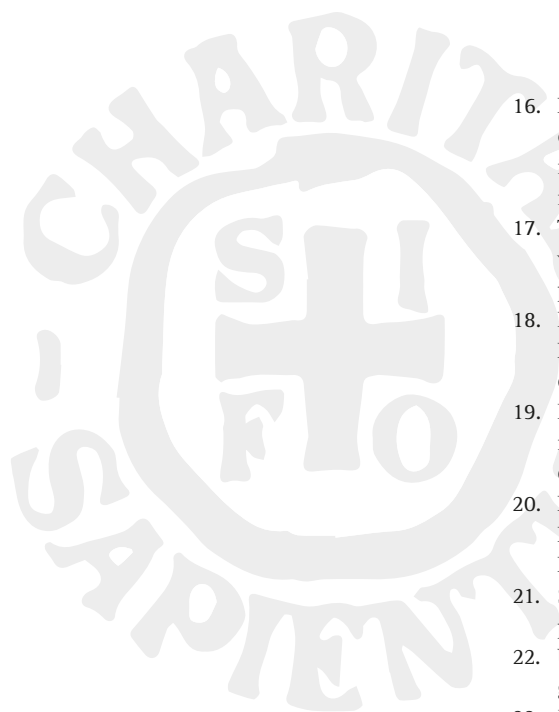


inibitore intestinale del CYP, che può aumentare la biodisponibilità di ALK-TKIs:³³ per tale ragione, dovrebbe essere evitato durante il trattamento con tali farmaci. In sintesi, le DDI farmacocinetiche possono verificarsi in ogni fase di interazione tra un farmaco e il corpo, anche durante l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo e l'escrezione, e molti agenti (es. cibo, ARA, inibitori/induttori trasportatori, e inibitori/induttori del CYP) possono portare all'insorgenza di DDI. Questo articolo mette in evidenza solo alcune delle possibili DDI di crizotinib, ceritinib, alectinib, brigatinib, lorlatinib e entrectinib nella pratica clinica, che mettono in luce l'importanza della valutazione delle DDI nei pazienti in trattamento con ALK-TKIs.

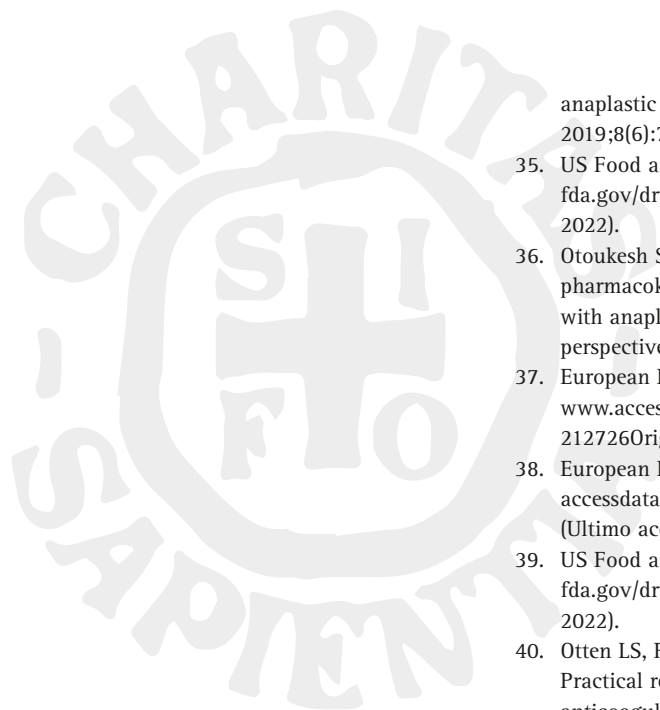
In tale contesto è sicuramente auspicabile l'adozione di sistemi di prescrizione elettronica in grado di informare l'utente di possibili interazioni, rappresentando un supporto per i clinici ed i farmacisti ospedalieri nella scelta della terapia più adeguata al paziente, del corretto dosaggio dei farmaci volta per volta prescritti, nonché dei potenziali rischi associati alla poliprescrizione farmacologica.

BIBLIOGRAFIA

1. Nidhi S. Concept of drug interaction. *Int Res J Pharm* 2012;3:120-2.
2. Tragni E, Albrecht M, Favato G, Pieri V, Marcobelli A, Trotta MG, et al. Le potenziali interazioni tra farmaci: un indicatore di appropriatezza prescrittiva. *GIFF* 2008;1(3):11-30.
3. Leone R, Magro L, De Salvia A. Rilevanza clinica e aspetti medico-legali delle interazioni tra farmaci. *Pratica Medica & Aspetti Legali* 2012;6(2):43-50.
4. Mozayani A, Raymon L. *Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide*. 1st ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2004.
5. Goldberg RM, Mabee J, Chan L, Wong S. Drug-drug and drug disease interactions in ED: analysis of high risk population. *Am J Emerg Med* 1996;14(5):450-77.
6. May FE, Stewart RB, Cluff LE. Drug interactions and multiple drug administration. *Clin Pharmacol Ther* 1977;22:322-8.
7. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:15-27.
8. Thelen K, Dressman JB. Cytochrome P450-mediated metabolism in the human gut wall. *J Pharm Pharmacol* 2009;61(5):541-58.
9. Xie F, Ding X, Zhang QY. An update on the role of intestinal cytochrome P450 enzymes in drug disposition. *Acta Pharm Sin B* 2016;6(5):374-83.
10. *Micromedex® Healthcare Series*. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Ultimo accesso: 15 Luglio 2022.
11. Ricciardi S, Cecere F, D'Andrea MR, D'Argento E, Gelibter JA, Giusti R, et al. Target therapies nel tumore al polmone ALK-positivo: gestione del trattamento nei centri di oncologia del Lazio. Incontro di approfondimento e confronto sulla gestione dei pazienti e sulla strategia terapeutica nei carcinomi polmonari positivi al riarrangiamento di ALK. *Recenti Prog Med* 2020;111(12):e63-e9.
12. Marcat LA, Coe TD, Hoylman EK, Redman BG, Hertz DL. Prevalence of drug-drug interactions in oncology patients enrolled on National Clinical Trials Network oncology clinical trials. *BMC Cancer* 2018;18:1155.
13. Bedi S, Khan SA, AbuKhadher MM, Alam P, Siddiqui NA, Husain A. A comprehensive review on Brigatinib - A wonder drug for targeted cancer therapy in non-small cell lung cancer. *Saudi Pharm J* 2018;26(6):755-63.
14. Hamilton G, Rath B, Burghuber O. Pharmacokinetics of crizotinib in NSCLC patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;(11)5:835-42.
15. Ardini E, Menichincheri M, Banfi P, Bosotti R, De Ponti C, Pulci R, et al. Entrectinib, a Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor with Activity in Multiple Molecularly Defined Cancer Indications. *Mol Cancer Ther* 2016;15(4):628-39.



16. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) - Lorlatinib. Disponibile on line: https://www.ema.europa.eu/2Fen%2Fdocuments%2Fproduct-information%2Fforviqua-epar-product-information_it.pdf?usg=AOvVaw3jARcJ2d0i4elhseZTEtW9. (Ultimo accesso: 31 Agosto 2022).
17. Tagalakis V, Levi D, Agulnik JS, Cohen V, Kasymjanova G, Small D. High risk of deep vein thrombosis in patients with non-small cell lung cancer: a cohort study of 493 patients. *J Thorac Oncol* 2007;2(8):729-34.
18. Numico G, Garrone O, Dongiovanni V, Silvestris N, Colantonio I, Di Costanzo G, et al. Prospective evaluation of major vascular events in patients with nonsmall cell lung carcinoma treated with cisplatin and gemcitabine. *Cancer* 2005;103(5):994-9.
19. Ng TL, Smith DE, Mushtaq R, Patil T, Dimou A, Yang S, et al. ROS1 gene rearrangements are associated with an elevated risk of peridiagnosis thromboembolic events. *J Thorac Oncol* 2019;14(4):596-605.
20. Puurunen MK, Gona PN, Larson MG, Murabito JM, Magnani JW, O'Donnel CJ. Epidemiology of venous thromboembolism in the Framingham Heart Study. *Thromb Res* 2016;145:27-33.
21. Sorigue M, Miljkovic MD. Atrial fibrillation and stroke risk in patients with cancer: a primer for oncologists. *J Oncol Pract* 2019; 15(12):641-50.
22. US Food and Drug Administration. Label. Disponibile on line: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202570s0001bl.pdf. (Ultimo accesso: 09 Settembre 2022).
23. Xu H, O'Gorman M, Boutros T, Brega N, Kantaridis C, Tan W, et al. Evaluation of crizotinib absolute bioavailability, the bioequivalence of three oral formulations, and the effect of food on crizotinib pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2015;55(1):104-13.
24. US Food and Drug Administration. Label. Disponibile on line: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/205755s0161bl.pdf. (Ultimo accesso: 09 Settembre 2022).
25. Hofman J, Sorf A, Vagiannis D, Sucha S, Novotna E, Kammerer S, et al. Interactions of alectinib with human ATP-binding cassette drug efflux transporters and cytochrome P-450 biotransformation enzymes: effect on pharmacokinetic multidrug resistance. *Drug Metab Dispos* 2019;47(7):699-709.
26. European Medicines Agency. Product information. Disponibile on line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xalkori-epar-product-information_en.pdf. (Ultimo accesso: 09 Settembre 2022).
27. European Medicines Agency. Assessment report. Disponibile on line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/alecensa-epar-public-assessment-report_en.pdf. (Ultimo accesso 09 Settembre 2022).
28. Omote S, Matsuoka N, Arakawa H, Nakanishi T, Tamai I. Effect of tyrosine kinase inhibitors on renal handling of creatinine by MATE1. *Sci Rep* 2018;8(1):9237.
29. European Medicines Agency. Product information. Disponibile on line: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zyka-dia-epar-product-information_en.pdf. (Ultimo accesso 09 Settembre 2022).
30. US Food and Drug Administration. Label. Disponibile on line: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208772s0041bl.pdf. 09 Settembre 2022.
31. Koziolk M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, et al. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions - A perspective from the UNGAP group. *Eur J Pharm Sci* 2019;134:31-59.
32. Cho BC, Kim DW, Bearz A, Laurie SA, McKeage M, Borra G, et al. ASCEND-8: a randomized phase 1 Study of Ceritinib, 450 mg or 600 mg, taken with a low-fat meal versus 750 mg in fasted state in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-Rearranged Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *J Thorac Oncol* 2017;12(9):1357-67.
33. Cholewka-Stafińska M, Polaniak R, Kardas M, Grajek M, Grochowska-Niedworok E. Interaction of oral form anticancer drugs with grapefruit juice. *Pol Merkur Lekarski* 2017;42(247):30-3.
34. Tugnait M, Gupta N, Hanley MJ, Venkatakrishnan K., Sonnichsen D, Kertstein D, et al. The effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of brigatinib, an oral



- anaplastic lymphoma kinase inhibitor, in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019;8(6):734-41.
35. US Food and Drug Administration. Label. Disponibile on line: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210868s000lbl.pdf. (Ultimo accesso 9 Settembre 2022).
 36. Otoukesh S, Sanchez T, Mirshahidi S, Wallace D, Mirshahidi H. ASCEND-8 pharmacokinetic, safety, and efficacy data for ceritinib 450 mg with food in patients with anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung Cancer: a clinical perspective. *Cancer Treat Res Commun* 2019;20:100149.
 37. European Medicines Agency. Multi-discipline review. Disponibile on line: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/212725Orig1s000,%20212726Orig1s000MultidisciplineR.pdf. (Ultimo accesso 9 Settembre 2022).
 38. European Medicines Agency. Multi-discipline review. Disponibile on line: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/210868Orig1s000MultidisciplineR.pdf. (Ultimo accesso 9 Settembre 2022).
 39. US Food and Drug Administration. Label. Disponibile on line: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf. (Ultimo accesso 9 Settembre 2022).
 40. Otten LS, Piet B, van den Heuvel M, Marzolini C, van Geel RM, Gulikers JL, et al. Practical recommendations to combine small-molecule inhibitors and direct oral anticoagulants in patients with nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Review* 2022;31: 220004.
 41. Raedler LA. Zykadia (Ceritinib) approved for patients with crizotinib-resistant ALK-positive non small cell lung cancer. *Am Health Drug Benefits* 2015;8:163-6.
 42. Shaw AT, Kim D, Mehra R, Tan D, Felip E, Chow L. et al. Ceritinib in ALK-rearranged non small cell lung cancer. *Am Health Drug Benefits* 2014; 370:1189-97.
 43. Hurtado FK, De Braud F, De Castro Carpeno J, Luken MJ, Wang D. et al. Effect of ceritinib on the pharmacokinetics of coadministered CYP3A and 2C9 substrates: a phase I, multicenter, drug-drug interaction study in patients with ALK + advanced tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2021;87:475-86.
 44. Santoro A, Su WC, Navarro A, Simonelli M, Yang JC, Ardizzoni A. Phase Ib/II study of ceritinib in combination with ribociclib in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2022;166:170-7.
 45. Snyder BD, Polasek TM, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Aust Prescr* 2012;35:85-8.
 46. Roskoski R Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers. *Pharmacol Res* 2017;117:343-56.
 47. Morcos PN, Cleary Y, Guerini E, Dall G, Bogman K, De Petris L, et al. Clinical drug-drug interactions through cytochrome P450 3A (CYP3A) for the selective ALK inhibitor alectinib. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2017;6(3):280-91.
 48. Mao J, Johnson TR, Shen Z, Yamazaki S. Prediction of crizotinib-midazolam interaction using the Simcyp population-based simulator: comparison of CYP3A time dependent inhibition between human liver microsomes versus hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2013;41(2):343-52.
 49. Thelen K, Dressman JB. Cytochrome P450-mediated metabolism in the human gut wall. *J Pharm Pharmacol* 2009;61(5):541-58.