



Acute Myeloid Leukaemia Therapy Relevant Drug-Drug Interaction (DDI) Due to the Pharmacokinetic Factors

Mu-Yuan JI, Xiao-Mei YANG, Ruo-Ying WEI, Yuan-Yuan ZHANG, Zhi-Juan LIU & Fu LI *

Department of Hematology and Oncology, Qilu Children's Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong, China.

SUMMARY. Irinotecan and trametinib are two drugs utilized to treat acute myeloid leukaemia. This study aims to evaluate the drug-drug interaction (DDI) between irinotecan and trametinib through determining the inhibitory effect of trametinib on the activity of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1, which plays a key role in the metabolic elimination of irinotecan. Trametinib 100 μM inhibited more than 90% activity of UGT1A1. Furthermore, concentration-dependent inhibition of trametinib towards UGT1A1 was demonstrated. Lineweaver-Burk plot was drawn to determine the inhibition kinetic type of trametinib towards UGT1A1. The intersection point was located in the vertical axis, showing the competitive inhibition of trametinib towards UGT1A1. The second plot was furtherly drawn using the slopes of the lines in the Lineweaver-Burk plot versus the concentrations of trametinib, and the fitting equation was $y = 138.2x + 207.8$. Using this equation, the inhibition kinetic parameter (K_i) was 1.5 μM . Based on *in vitro-in vivo* extrapolation (IVIVE) equation and evaluation standard ($0.1 < [I]/K_i$), the threshold value for inducing *in vivo* inhibition was calculated to be 0.15 μM . Taken together, this study demonstrated the inhibition of trametinib on the activity of UGT1A1, indicating potential trametinib-irinotecan interaction.

RESUMEN. Irinotecan y trametinib son dos medicamentos utilizados para tratar la leucemia mieloide aguda. Este estudio tiene como objetivo evaluar la interacción fármaco-fármaco (DDI) entre irinotecan y trametinib mediante la determinación del efecto inhibitor de trametinib sobre la actividad de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1, que desempeña un papel clave en la eliminación metabólica del irinotecán. Trametinib 100 μM inhibió más del 90% de la actividad de UGT1A1. Además, se demostró la inhibición dependiente de la concentración de trametinib hacia UGT1A1. Se trazó el diagrama de Lineweaver-Burk para determinar el tipo de inhibición cinética de trametinib hacia UGT1A1. El punto de intersección se localizó en el eje vertical, mostrando la inhibición competitiva de trametinib hacia UGT1A1. El segundo gráfico se dibujó adicionalmente usando las pendientes de las líneas en el diagrama de Lineweaver-Burk frente a las concentraciones de trametinib, y la ecuación de ajuste fue $y = 138.2x + 207.8$. Usando esta ecuación, el parámetro cinético de inhibición (K_i) fue de 1.5 μM . En base a la ecuación de extrapolación *in vitro-in vivo* (IVIVE) y al estándar de evaluación ($0.1 < [I] / K_i$), el valor umbral para inducir la inhibición *in vivo* se calculó en 0.15 μM . Este estudio demostró la inhibición de trametinib sobre la actividad de UGT1A1, lo que indica la interacción potencial de trametinib-irinotecan.

KEY WORDS: acute myeloid leukaemia (AML), drug-drug interaction, drug-metabolizing enzymes, trametinib.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: huchangshuaishabi@163.com