

NDM = N-desmethyltamoxifen,

4-OH = 4-hydroxytamoxifen, 30-100 x zo potent als tamoxifen; wordt vervolgens door CYP3A4/5 omgezet in endoxifen. Endoxifen is minstens zo potent als 4-OH-tamoxifen.

Onderbouwend	Stof	Effect	Code																
Henderson SL. BMC Cancer 2016;16:304. doi: 10.1186/s12885-016-2342-x.	tamoxifen + rifampicine	<p>casus: zeer lage endoxifenspiegel door rifampicine 600 mg/dag, 10 dagen gebruikt.</p> <p>spiegel (nM) vóór vs 2 weken na staken rifampicine</p> <table border="0"> <tr> <td>tamoxifen</td> <td>225</td> <td>171</td> <td>→ afname met 24%</td> </tr> <tr> <td>endoxifen</td> <td>46</td> <td>16</td> <td>→ afname met 66%</td> </tr> <tr> <td>NDM</td> <td>386</td> <td>177</td> <td>→ afname met &gt;50%</td> </tr> <tr> <td>4-OH</td> <td>6.4</td> <td>2.7</td> <td>→ afname met &gt;50%</td> </tr> </table> <p>ratio e:t      0.2      0.9 ratio NDM:t    1.7      1.0 ratio 4-OH:t    0.028      0.016</p> <p>Patiënte (39) kreeg rifampicine als TBC-profylaxe, voorafgaand aan start met een TNF-<math>\alpha</math>-antagonist bij ulcerative colitis. Patiënte (IM van CYP2D6) had altijd therapeutische endoxifenspiegels. Auteurs: vermijd combi, tenzij Cmin endoxifen gemonitord wordt.</p>	tamoxifen	225	171	→ afname met 24%	endoxifen	46	16	→ afname met 66%	NDM	386	177	→ afname met >50%	4-OH	6.4	2.7	→ afname met >50%	2A
tamoxifen	225	171	→ afname met 24%																
endoxifen	46	16	→ afname met 66%																
NDM	386	177	→ afname met >50%																
4-OH	6.4	2.7	→ afname met >50%																
Binkhorst L. Clin Pharmacol Ther 2012;92:62-7.	tamoxifen+ rifampicine	<p>Interim analyse (gepland) na 4 patiënten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tamoxifen afname AUC van 3099 naar 505 nmol/l*h (83%), Cmax van 212 naar 45.5 nmol/l (79%)</li> <li>- NDM afname AUC van 4974 naar 1562 (69%) nmol/l*h, Cmax van 297 naar 94.1 nmol/l (68%)</li> <li>- 4-OH afname AUC van 57.6 naar 15.5 nmol/l*h (73%); Cmax van 3.29 naar 1.07 nmol/l (67%)</li> <li>- endoxifen afname AUC van 259 naar 79.1 nmol/l*h (69%), Cmax van 15.3 naar 4.6 nmol/l (70%)</li> </ul> <p>Regime: tamoxifen 20-40 mg 1dd gedurende ten minste 4 weken, rifampicine 600 mg/dag gedurende 15 dagen; crossover studie, 4 vrouwen met borstkanker, 3xEM en 1xIM van CYP2D6 Uit veiligheidsoogpunt (grote afname tamoxifen en endoxifen) is besloten te stoppen met werven van patiënten, de studie is gestaakt.</p>	2A																
Kivistö KT. Clin Pharmacol Ther 1998;64:648-54.	tamoxifen + rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- tamoxifen: afname AUC van 10.7 naar 1.46 <math>\mu</math>g/ml/h (86%), Cmax van 145 naar 64 ng/ml (55%) en t<math>\frac{1}{2}</math> van 118 naar 68 uur (44%)</li> <li>- NDM: afname AUC van 22.9 naar 8.14 <math>\mu</math>g/ml/h (38%), t<math>\frac{1}{2}</math> van 329 naar 198 uur (36%) en <u>toename</u> Cmax van 41 naar 60 m ng/ml (50%).</li> </ul> <p>Regime: rifampicine 600 mg/dag gedurende 5 dagen met op dag 6 tamoxifen 80 mg bij 10 vrijwilligers</p> <p>De Cmax van NDM was hoger en trad eerder op met rifampicine dan met placebo. De auteurs verklaren dat dit mogelijk het gevolg is van toegenomen presysteemisch metabolisme van tamoxifen, met als gevolg snellere vorming van de metaboliet. De verkorte t<math>\frac{1}{2}</math> van NDM suggereert toegenomen metabolisme door rifampicine.</p>	3A																

Overig	Stof	Effect
SPC Nolvadex	tamoxifen	voornaamste metaboliseroute is demethylering, gekatalyseerd door CYP3A4. In de literatuur is farmacokinetische interactie met rifampicine gemeld. De verwachting is dat dit effect ook kan optreden met CYP3A4-inductoren, zoals fenytoïne, carbamazepine en dexamethason. De klinische relevantie hiervan in de praktijk is onbekend.
PD Hansten. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018;43:495-508. doi: 10.1007/s13318-018-0475-9.	tamoxifen + inductoren*  * carbamazepine fenytoïne fenobarbital rifampicine rifabutine hypericum oxcarbazepine amino- glutethimide	Avoid Enzyme/Transporter Inducers. In patients on tamoxifen, avoid adding or continuing enzyme/transporter inducers unless there is no alternative therapy and the risk of avoiding the inducer is greater than the increased risk of breast cancer recurrence. There should be very few situations where that is the case. The inducers that are well-documented to be "broad-spectrum" inducers (those with an * in Table 2) clearly should be avoided, because they are theoretically even more dangerous than CYP2D6 inhibitors in patients receiving tamoxifen. Whether the other drugs in Table 2 should be avoided is not as clear, and the issue should be debated before any firm recommendations are made.

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 7-2-18: standaardlijst CYP3A4-inductoren koppelen ipv alleen rifampicine. In geval van monitoring wordt ook endoxifen bepaald, dit kan in gespecialiseerde centra.  
Idem 28-11-2012: ophogen naar actie Ja, combinatie vermijden.

PubMed nov 2017: geen nieuwe info behalve Henderson 2016.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	7 februari 2018

# Tamoxifen + andere inductoren

B

NDM = N-desmethyltamoxifen

4-OH = 4-hydroxytamoxifen, 30-100 x zo potent als tamoxifen; wordt vervolgens door CYP3A4/5 omgezet in endoxifen. Endoxifen is minstens zo potent als 4-OH-tamoxifen.

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gryn SE. Pharmacogenet Genomics 2014;24:367-9.	tamoxifen + fenytoïne	casus: zeer lage endoxifenspiegel 2 maanden na start tamoxifen 20 mg/dag bij vrouw (49j, EM CYP2D6 genotype *1/*41) opfenytoïne; 7x lager dan andere EM CYP2D6 (alle genotypes) zonder fenytoïne en 6x lager dan 'gematchte controles' (zelfde genotype *1/*41)  spiegel (nmol/l) casus vs EM 2D6 vs controles tamoxifen      132      287      364 endoxifen      4.7      33      28 NDM      197      545      581 4-OH      1.6      6.0      5.8  Auteurs: vermijd combi, tenzij TDM endoxifen	2A
Lien EA. Cancer Research 1990;50:5851-7.  Metabolite BX = 4-Hydroxy-N - desmethyltamoxifen = endoxifen	tamoxifen + amino- glutethimide (= uit de handel)	tamoxifen: afname AUC met 73%, toename klaring 3.2x (189→608 ml/ min) endoxifen: afname AUC met 93%, bij 3 van 6 vrouwen zelfs niet detecteerbaar Regime: A tamoxifen alleen; B gedurende 6 weken met aminoglutethimide; C 6 weken na staken aminoglutethimide; dosis tamoxifen niet aangepast in fase B, dosis varieert nogal van 20-30 1dd (n=4) tot 80-90 mg/dag (n=2); aminoglutethimide 250 mg 4dd (n=5) en 250 mg 3dd (n=1); 6 patiëntes op tamoxifen, comediatie cortison. Commentaar Hansten 2017: "aminoglutethimide is known to induce drug metabolism by various CYP450 enzymes and probably also induces glucuronidation, but there is little clinically useful information regarding its effect on transporters. At this point, it is not possible to determine with certainty which enzymes or transporters are involved in the dramatic reductions in endoxifen AUC with aminoglutethimide."	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Nolvadex	tamoxifen	voornaamste metaboliseroute is demethylering, gekatalyseerd door CYP3A4. In de literatuur is farmacokinetische interactie met rifampicine gemeld. De verwachting is dat dit effect ook kan optreden met CYP3A4-inductoren, zoals fenytoïne, carbamazepine en dexamethason. De klinische relevantie hiervan in de praktijk is onbekend.
Hansten PD. Tamoxifen Drug Interactions and Blaise Pascal. 2017 DRAFT COMMENTARY	tamoxifen + inductoren*  * carbamazepine fenytoïne fenobarbital rifampicine rifabutine hypericum oxcarbazepine amino- glutethimide	Avoid Enzyme/Transporter Inducers. In patients on tamoxifen, avoid adding or continuing enzyme/transporter inducers unless there is no alternative therapy and the risk of avoiding the inducer is greater than the increased risk of breast cancer recurrence. There should be very few situations where that is the case. The inducers that are well-documented to be "broad-spectrum" inducers (those with an * in Table 2) clearly should be avoided, because they are theoretically even more dangerous than CYP2D6 inhibitors in patients receiving tamoxifen. Whether the other drugs in Table 2 should be avoided is not as clear, and the issue should be debated before any firm recommendations are made.

Rabinowicz AL. Epilepsia 1995;36:513-5.	tamoxifen + fenytoïne	fenytoïnetoxiciteit bij man met hersentumor na bereiken max. dosis tamoxifen 200 mg/dag. Herstel na verlagen fenytoïne. → Werkgroep Oncolytica Interacties: niet onderbouwend, want laat optreden (na 6 weken!) van mogelijke enzymremming is vreemd.
Ducharme J. Br J Clin Pharmacol 1997;43:189-93.	tamoxifen + fenytoïne/ dexamethason	tamoxifenspiegel met fenytoïne vs zonder fenytoïne: 1.85 vs 4.58 µM; met dexamethason vs zonder dexamethason: 3.94 vs 1.67 µM. Studie bij 25 patiënten, waarvan 15 op fenytoïne en 14 op dexamethason; 8 gebruikten fenytoïne + dexamethason. → Werkgroep Oncolytica Interacties: niet onderbouwend; onduidelijke studie, in de groep met fenytoïne zitten deels ook patiënten op dexamethason, exacte verdeling is niet terug te vinden. Gebruikte tamoxifendosering was hoog: 200 mg/dag. → Fenytoïne en dexamethason niet koppelen.
Lønning PE. Cancer Chemother Pharmacol 1990;26:241-4.	amino- glutethimide (= uit de handel)	studie naar inducerend vermogen aminoglutethimide: het induceert het metabolisem van oa antipyrine, theofylline, warfarine, digitoxine.

### Opmerkingen

PubMed nov 2017: verder geen extra informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	7 februari 2018