

Omeprazol + Tocilizumab

M 1001A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
data on file RoActemra	omeprazol + tocilizumab	afname bioavailibility omeprazol 20-30% door tocilizumab 8 mg/kg.	0A

Overig	Stof	Effect
SPC RoActemra	tocilizumab	<p>Omeprezol niet genoemd.</p> <p>Wanneer de behandeling met tocilizumab wordt gestart of gestaakt, dienen geneesmiddelen die een substraat zijn voor CYP3A4, 1A2 of 2C9 en op individuele basis worden getitreerd, te worden gecontroleerd omdat de dosis mogelijk aangepast dient te worden om de therapeutische werking te handhaven. Gezien de lange halfwaardetijd (t1/2), kan de invloed van tocilizumab op de CYP450 enzymactiviteit na het staken van de behandeling enkele weken aanhouden.</p> <p>de expressie van hepatische CYP450 enzymen wordt onderdrukt door cytokines, waaronder IL-6, die chronische ontstekingen stimuleren. Hierdoor kan de CYP450 expressie veranderen wanneer met potente cytokines remmende therapieën, zoals tocilizumab worden gestart. In vitro onderzoeken met gecultiveerde humane hepatocyten laten zien dat IL-6 een verlaging van CYP1A2, 2C9, 2C19 en 3A4 enzym expressie veroorzaakt. Tocilizumab normaliseert de expressie van deze enzymen.</p>
EPAR RoActemra	tocilizumab	<p>p. 46 ev: Safety related to DDI's and other interactions: IL-6 has been shown to cause depression of major P-450 (CYP)-associated drug metabolism in humans during inflammation, infection and possibly in other disease indications including cancer. Thus, the possibility cannot be ruled out that treatment with tocilizumab may promote the metabolism of CYP-metabolized drugs. This is reflected in the SPC. Table 14: Summary of the risk management plan:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Safety Concern: CYP450 enzyme normalization •Proposed Pharmacovigilance Activities: Routine pharmacovigilance; Ongoing clinical trial programme; Regular review by Roche Pharmacoepidemiology Board •Proposed Risk Minimisation Activities: Routine risk minimization by means of labelling: SmPC section 4.5. <p>Interaction with other medicinal products and other forms of interaction.</p>

Fabrikant 2010		<p>→ GIC: vragen aan fabrikant: is er meer informatie mbt enig onderzoek met deze CYP-substraten?</p> <p>→ Antwoorden fabrikant: voor TCZ is in <i>in vitro</i> onderzoek met hepatocyten aangetoond dat specifiek de productie van CYP450 3A4, 1A2, 2C9 en 2C19 enzymen beïnvloed wordt. Het is bekend dat middelen als atorvastatine, calciumantagonisten, theofylline, warfarine, fenytoïne, ciclosporine en benzodiazepines substraten zijn van CYP3A4, 1A2 of 2C9, en deze middelen zijn daarom ook als voorbeelden (een niet uitputtende lijst!) in de materialen genoemd, gebaseerd op de reeds bestaande kennis, niet alleen vanwege de resultaten van door ons uitgevoerd onderzoek met al deze middelen. Na de <i>in vitro</i> bevindingen is er wel verder <i>in vivo</i> onderzoek gedaan om specifiek de effecten op de CYP450 enzymen 3A4, 2D6 en 2C19 te karakteriseren. Hiervoor zijn de volgende middelen gebruikt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - simvastatine is als probe voor 3A4 gebruikt; op enzym 3A4 is het grootste effect gezien, zie bij simvastatine; - omeprazol als probe voor 2C19; 8 mg/kg TCZ verlaagde de bioavailibility van omeprazole 20-30%; - dextromethorphan als probe voor 2D6 (tevens substraat voor 3A4); het effect op 2D6 (dextromethorphan) was niet klinisch relevant, een dosisaanpassing voor middelen die substraat zijn van dit enzym worden dus niet verwacht.
----------------	--	---

Opmerkingen

WFG 3-4-18 (bij Simvastatine+Tocilizumab): mechanisme 'herstel onderdrukte CYP-activiteit' kunnen we nog niet omarmen, is hooguit hypothese genererend.

PubMed: search op MESH-termen Drug Interactions AND Cytochrome P-450 CYP3A/metabolism AND Receptors, Interleukin OR Antibodies, Monoclonal, Humanized/pharmacology levert op: Lee 2017, *in vitro* data en een studie in ratten met RA naar verapamil+infliximab (infliximab increased cytochrome P450 enzymes content that had been diminished by pre-adjuvant arthritis but had no significant effect on verapamil protein binding. Infliximab partially restores hepatic cytochrome P450 enzyme contents. The effect of infliximab on the mean verapamil clearance was not significantly affected due, likely, to the lack of effect on plasma protein binding).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	3 april 2018

Omeprazol + Encorafenib

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Spc Braftovi	omeprazol + encorafenib	↓omeprazol AUC met 17%, Cmax ongewijzigd cocktailstudie met CYP-substraten Regime: cocktailstudie CYP-substraten (1-malig) + herhaalde doses encorafenib 1dd (& binimetinib 2dd), encorafenib; melanoompatiënten.	3A

Overig	Stof	Effect
Spc Braftovi	CYP2C19-substraten + encorafenib	geen invloed op de farmacokinetiek van CYP2C19-substraten

Opmerkingen

GIC november 2024: + encorafenib. De werkgroepen die interacties beoordelen hebben dit gedelegeerd → het GIC handelt zelf af indien toe- of afname substraat volgens eerdere besluiten duidelijk valt onder actie Ja of Nee, of als het effect te klein ('ruis' of niet significant of ↔) is.

Pubmed: niets op omeprazol, encorafenib, drug interaction & clinical trial/case report.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing GIC	Als A		