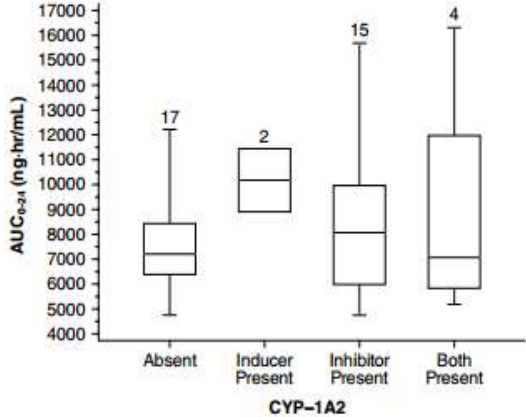


\* fluvoxamine, ciprofloxacin, aciclovir, cimetidine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
<p>Darwish M. Curr Med Res Opin 2014;30:2305–15. doi:10.1185/03007995.2014. 941976.</p> <p>Darwish M. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:1143-54. doi: 10.1007/s00280-015- 2727-6.</p>	bendamustine + CYP1A2-remmers	<p>geen verschil in bendamustinespiegels bij combinatie met een CYP1A2-remmer (allopurinol, famotidine, ranitidine, ciprofloxacin) tov bendamustine alleen.</p> <p>Populatie PK analyse: 38 patiënten (7 j, range 1–19j) bendamustine 120 mg/m<sup>2</sup> en 5 patiënten bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup> (12j, range 8–14j); hiervan 15 tevens een CYP1A2-remmer.</p> <p>Conclusie: this confirms that oxidative metabolism by CYP1A2 is a relatively minor contributor to the elimination of bendamustine, and suggests a low likelihood of DDI with CYP1A2 inhibitors. Because bendamustine is primarily biotransformed via hydrolysis there is limited potential for direct DDI. The M3 and M4 metabolites are formed by CYP1A2.</p>  <p><b>Fig. 6</b> Pharmacokinetics in presence or absence of CYP1A2 inhibitors/inducers. Boxes are 25th, 50th, and 75th percentiles; whiskers are 5th and 95th percentiles. The numbers above the box represent the number of patients. Adapted with permission of Informa Healthcare [27]</p>
SPC Levact 17-11-2014	bendamustine + CYP1A2-remmers	<p>geen in-vivo interactiestudies uitgevoerd. Bendamustine is substraat voor CYP1A2, daarom mogelijk interactie met CYP1A2-remmers.</p> <p>Vraag aan fabrikant: volgens Darwish is de rol van CYP1A2 marginaal. Wordt het SmPC aangepast? Antwoord 23-9-16: de vermelding van de mogelijke interactie met CYP1A2-remmers is gebaseerd op eerdere studies waar aangetoond wordt dat dit isoenzym 2 bioactieve metabolieten produceert. Het klopt dat deze nieuwere farmacokinetische studie aangeeft dat interacties met CYP1A2-remmers minder waarschijnlijk is. Een SmPC verandering met deze aanpassing is nog niet geïnitieerd. Mogelijk dat dit in de toekomst nog gebeurt.</p>

### Opmerkingen

Stockley: niet in.  
PubMed: zie tabel.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Nee	Nee	10 april 2019

# Bendamustine + Omeprazol

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Levact	bendamustine + CYP1A2-inductoren	geen in vivo interactiestudies uitgevoerd. Bendamustine is substraat voor CYP1A2, daarom mogelijk interactie met CYP1A2-remmers. Omeprazol/CYP1A2-inductoren niet genoemd.
Bendeka FDA label <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda.../label/.../208194s005l...">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda.../label/.../208194s005l...</a> Geraadpleegd nov 2018	bendamustine + CYP1A2-inductoren	geen formele beoordeling farmacokinetische DDI's. CYP1A2 inducers (omeprazole, smoking) have potential to decrease plasma concentration of bendamustine and increase plasma concentration of its active metabolites. Caution or consider alternative.  Metabolisme: CYP1A2 speelt kleine/geringe rol:  <i>In vitro</i> data indicate that bendamustine is primarily metabolized via hydrolysis to monohydroxy (HP1) and dihydroxybendamustine (HP2) metabolites with low cytotoxic activity. <i>In vitro</i> , studies indicate that two active minor metabolites, M3 and M4, are primarily formed via CYP1A2. However, concentrations of these metabolites in plasma are 1/10 <sup>th</sup> and 1/100 <sup>th</sup> that of the parent compound, respectively, suggesting that the cytotoxic activity is primarily due to bendamustine.  Results of a human mass balance study confirm that bendamustine is extensively metabolized via hydrolytic, oxidative, and conjugative pathways. <i>In vitro</i> studies using human liver microsomes

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 10-4-19: Nee/Nee.

PubMed nov2018: geen hits, behalve 1 bij combi met CYP1A2 ipv omeprazol: Darwish 2015 (gebruikt bij 10677a).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Nee	Nee	10 april 2019