

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rosemergy I. N Z Med J 2002;115:U124	fenytoïne + 5-FU	intoxicatie (wazig zien, nystagmus, ataxie), fenytoïne-spiegel 188 µmol/l, één week na tweede cyclus 5-FU (500 mg/m <sup>2</sup> /dag gedurende 5 dagen). Patiënte gebruikte al 5 jaar fenytoïne 300 mg/dag.	1C
Brickell K. Br J Cancer 2003;89:615-6.	fenytoïne + 5-FU	- casus 1: intoxicatie (verward, nystagmus, moeilijk lopen, zwakte, dysartrie, slaperig); fenytoïnespiegel 162 µmol/l, zes weken na start 5-FU 370 mg/week bij man op fenytoïne 300 mg/dag. Herstel na tijdelijk staken fenytoïne. Na 5 dagen herstart fenytoïne 230 mg/dag. Afname spiegel van 75 naar 22 µmol/l, vijf weken na staken 5-FU.	1C
		- casus 2: intoxicatie (ernstige coördinatiestoornis, niet kunnen lopen), fenytoïnespiegel van 75 naar 213 µmol/l, drie weken na start 5-FU 370 mg/week bij man op fenytoïne 430 mg/dag. Fenytoïne tijdelijk gestaakt en na 7 dagen herstart met 300 mg/dag: wederom toename spiegel van 42 naar 118 µmol/l. Dosering verder verlaagd naar 100 mg/dag. Na beëindigen chemotherapie kreeg patiënt een convulsie, fenytoïnespiegel bleek subtherapeutisch (24 µmol/l), dosering weer verhoogd naar 200 mg/dag.	2C
Gilbar PJ. Ann Pharmacother 2001;35:1367-70.	fenytoïne + 5-FU	fenytoïne-intoxicatie (moeilijk lopen, vallen, ataxie); spiegel van 10.6 naar 36 µg/ml, 2.5-3 maanden na start i.v. 5-FU 750 mg wekelijks als bolus bij man 4 jaar op fenytoïne 300 mg/dag. Na verlagen fenytoïne naar 160 mg/dag: afname spiegel naar 11 µg/ml. 5-FU-kuur is afgemaakt.	1C

Overig	Stof	Effect
Elkiran ET. Ann Pharmacother 2004;38:2171.	fenytoïne + 5-FU	gegeneraliseerde tonisch-clonische insulten op dag 2 van eerste cyclus 5-FU (1600 mg/m <sup>2</sup> gedurende 2 dagen elke 15 dagen), oxaliplatine en folinezuur. Daarop werd fenytoïne 15 mg/kg gestart. Fenytoïnespiegels bleven binnen de normale range gedurende cyclus 2-5.

## Opmerkingen

Wergroep interacties Oncologische middelen 17-11-21: In Advies toevoegen: overweeg vervanging fenytoïne door ander anti-epilepticum. Terminologie: 'chemokuur' vervangen door 'chemotherapeutische behandeling'.

Idem 17-1-07: het is niet zinnig om te meten tijdens de onrustige periode tijdens de kuur, beter is te meten vlak vóór de volgende kuur. Een uitgangswaarde van de fenytoïnespiegel vóór de chemokuur kan hierbij (extra) informatie bieden. Patiënt moet geïnformeerd worden.

Gespeculeerd over mogelijke verklaringen, zoals intermitterende blootstelling, of mogelijk lange intracellulaire t<sub>1/2</sub> 5-FU; of remming synthese CYP2C9 door 5-FU; of afname omzettingssnelheid (V<sub>max</sub>).

Stockley: information is scattered and incomplete. Zo mogelijk combinatie vermijden, anders monitoren.

SPC 5-FU: noemen fenytoïne niet.

SPC Diphantoïne-Z: noemt 5-FU niet. Wel verlaging fenytoïnespiegel door cytostatica als bleomycine, cisplatine, doxorubicine, vinblastine = andere interactie.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	17 november 2021

# Fenytoïne + Capecitabine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
McGrath C. Cureus 2018;10:e3625.	fenytoïne + capecitabine	fenytoïne intoxicatie na start capecitabine 2 g 2dd bij man (52j) op fenytoïne 400 mg 1dd (convulsies tgv atypical meningioma); na 20 vd 28 geplande doses symptomen (oa . unwell, right-sided upper and lower limb dysfunction, unsteady gait); CT-scan brein normaal; fenytoïnespiegel 138 µmol/L (was 49 µmol/L voor capecitabine; normale range 40-80 µmol/L); albumine normaal 39 g/L (normal range: 34-46 g/L); capecitabine gestaakt, fenytoïne onderbroken en herstelt zodra spiegels normaliseerden met dezelfde dosis, toen geen symptomen van toxiciteit. Auteurs: it was believed that he had developed phenytoin toxicity secondary to impaired clearance as a result of his capecitabine.	1C
Ciftci R. Am J Ther 2015;22:e17-9.	fenytoïne + capecitabine	fenytoïne intoxicatie na 3e cyclus capecitabine bij vrouw (48j) met mammacarcinoom op fenytoïne na operatie hersenmetastase: -fenytoïne profylaxe 100 mg 2dd -capecitabine 3000 mg/dag op dag 1–14, te herhalen elke 3 weken -comedicatie anastrozol, dexamethason, lansoprazol na start capecitabine verbetering CZS-gerelateerde klachten tgv hersenmetastase; echter tijdens 3e cyclus verslechtering (oa hallucinaties, incoherente spraak, visusstoornis, ataxie, nystagmus), fenytoïne spiegel 40 µg/mL (normale range 10–20 µg/mL); ECG, bloed- en andere biochemische testen normaal; alle medicatie gestaakt: geleidelijke ↓ fenytoïne spiegel naar 15 µg/mL en vervolgens verdwenen symptomen fenytoïne intoxicatie; herstart capecitabine in dezelfde dosis, fenytoïne vervangen door levetiracetam. Auteurs: this DDI is thought to be at the level of CYP2C9. Monitor plasma phenytoin.	1C

<p>Privitera M. Anticancer Drugs. 2011;22:1027–29.</p>	<p>fenytoïne + capecitabine</p>	<p>fenytoïne intoxicatie na start capecitabine bij vrouw (76j) met epilepsie, al jaren stabiel op fenytoïne 400–460 mg/dag, spiegel 11 (7.9–14.9) µg/ml; na diagnose mammacarcinoom en chemokuren\$ fenytoïnespiegel 8.1-14.3 µg/ml; vervolgens start capecitabine vanwege metastasen; -capecitabine 2000 mg/dag, 2 weken wel en 2 weken niet; 2 maanden na start capecitabine ataxie, vallen, sedatie, fatigue; fenytoïnespiegel 29.8 µg/ml, en 1 week later 37.8 µg/ml ondanks dosis reductie; -comedicatie: capecitabine*, fulvestrant*, zole-droninezuur*, hydrochloorthiazide, enalapril, naproxen, levothyroxine (*nieuw); dosis verlaagd tot spiegel in 15–20 µg/ml range; in deze periode moest dosis capecitabine ook worden aangepast vanwege bijwerkingen (oa huidreacties handen en voeten). Na staken capecitabine spiegel fenytoïne weer naar 15-20 µg/ml en bleef in deze range.</p> <p>Analyse van fenytoïnespiegels van deze patient: -start van DDI is vertraagd met 4 weken en houdt tot 9 weken aan na wijziging dosis capecitabine -orde van grootte effect direct gerelateerd aan dosis capecitabine Methode: analyse van 35 fenytoïnespiegels over 25 maanden; spiegels geïnccludeerd als deze ten minste 2 weken na een dosiswijziging fenytoïne zijn genomen; ratio fenytoïne dosis:spiegel gebruikt. Auteurs: time delay suggereert een additioneel mechanisme. Frequent monitoring of phenytoin levels is necessary, because changes in phenytoin levels beyond the usual time course predicted by phenytoin kinetics occur.</p>	<p>1C</p>
--	-------------------------------------	---	-----------

Overig	Stof	Effect
<p>Brickell K. Br J Cancer 2003;89:615-6.</p> <p>\$CMF: cyclofosfamide dag 1–14, MTX dag 1&amp;8, 5FU dag 1&amp;8 in 4 wekelijkse cyclus; capecitabine 1500 mg 2dd ged. 14 dagen te herhalen elke 3 weken</p>	<p>fenytoïne + capecitabine</p>	<p>casus 1 en 2 gaan over 5-FU, zie aldaar. - casus 3: fenytoïne intoxicatie na start capecitabine bij vrouw (45j) met slecht gecontroleerde epilepsie op fenytoïne 200 mg 2dd, fluctuerende spiegel fenytoïne 141 µmol/l (18 maanden voor opname). - comediatie: clobazam, valproaat, ranitidine, morfine, paracetamol, fluticason. na progressie mammacarcinoom palliatieve chemotherapie\$ met oa capecitabine ged. 14 dagen te herhalen elke 3 weken; bij 1e cyclus te lage dosis capecitabine 500 mg 2dd door misverstand; bij 2e cyclus wel correcte dosis capecitabine 1500 mg 2dd; -2 weken na correcte dosis opname wegens klachten (moeilijk lopen, vallen, zwakte, poor balance, light-headedness); serum fenytoïne spiegel 161 µmol/l (streefwaarde 40–80 µmol/l); fenytoïne 5 dagen onderbroken tot spiegel &lt;80 µmol/l; dosis verlaagd naar 300 mg/dag, bij deze dosis toch ↑ tot 104 µmol/l en weer light-headed; ontslag op 260 mg/dag, spiegel na 2 maanden 18 µmol/l; capecitabine gestaakt na 2 cycli door ziekteprogressie. → Werkgroep interacties Oncologische middelen 17-01-07: casus niet onderbouwend voor interactie, de patiënt is waarschijnlijk niet goed ingesteld/in te stellen.</p>

Vasbinder EC. Pharm Weekbl 2004;139:239-41.	fenytoïne + capecitabine	toename fenytoïnespiegel van 7-9 mg/l naar 76 mg/l kort na staken laatste kuur capecitabine (totaal 3 kuren in 2 maanden). Na staken fenytoïne nam de spiegel langzaam af. Volgens de auteurs was de "toename fenytoïnespiegel mogelijk ook beïnvloed door gebruik diazepam." → Opmerking WFG 11-5-04: bij deze referentie is onduidelijk of het effect het gevolg is van levermetastasen/falen van de lever of van een interactie. Niet meetellen in score.
SPC Diphantoïne	fenytoïne	↑fenytoïnespiegel is mogelijk door oa fluorouracil; capecitabine niet genoemd.
SPC Xeloda	fenytoïne + capecitabine	verhoogde plasmaconcentraties fenytoïne zijn gemeld, in enkele gevallen leidend tot symptomen fenytoïne-intoxicatie. Fenytoïneconcentratie regelmatig controleren.
Taguchi Y. Brain Nerve 2015;67:213-7. [Article in Japanese.] Niet in bezit.	fenytoïne + capecitabine	abstract: a 41-year-old woman was started on phenytoin 200 mg p.o. daily for convulsive attacks due to breast cancer brain metastasis. Three months later, capecitabine 2400 mg/d (3 weeks on and 1 week off) and lapatinib 1250 mg/d was initiated for the treatment of breast cancer. Approximately 10 weeks after starting chemo-therapy, the patient began to complain of nausea, vomiting, and unsteadiness. Since her serum phenytoin level was >40 µg/mL, she was diagnosed with phenytoin intoxication.
Sakurai M. Gan To Kagaku Ryoho 2011;38:841-3. [Article in Japanese.] niet in bezit.	fenytoïne + capecitabine	abstract: a 44-year-old woman diagnosed with epilepsy in her 20's, being treated with valproic acid (VPA) and phenytoin (PHT); chemotherapy with capecitabine began following surgery for colorectal cancer. Seven weeks later, she developed numbness, dizziness, dysarthria and difficulty walking, elevated serum PHT level at 35.1 µg/mL.
Miyazaki S. Int J Clin Pharmacol Ther 2016;54:657-65. Niet in bezit	fenytoïne + capecitabine	pharmacokinetic model analysis of the DDI: the 50% inhibitory 5-FU concentration for CYP2C9 synthesis and the degradation rate constant of CYP2C9 were estimated to be 0.00310 ng/mL and 0.0768 day <sup>-1</sup> , respectively. Methods: we developed the phenytoin-capecitabine interaction model on the assumption that 5-FU inhibits CYP2C9 synthesis in a concentration- dependent manner; the resulting model was fitted to data from our previously-reported cases. Conclusions: the model accurately describes changes in phenytoin concentration during concomitant capecitabine chemotherapy, and it may be clinically useful for predicting appropriate phenytoin dosage adjustments for maintaining serum phenytoin levels within the therapeutic range.

### Opmerkingen

Werkgroep interacties Oncologische middelen 17-11-21: 3 casus beoordeeld (McGrath 2018, Ciftci 2015, Privitera 2011).

Stockley: noemt Bricknell 2003. Mechanisme mogelijk remming CYP2C9 of CYP2C19

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		

# Fenytoïne + Tegafur

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wakisaka S. Fukuoka Igaku Zasshi 1990 ;81:192-6. Ref. in Japans <i>niet in bezit GIC.</i>	fenytoïne + tegafur	toename fenytoïnespiegel van < 5 mcg/ml naar 48.2, 30.9 en 24.2 mcg/ml en verschijnselen fenytoïnetoxicatie na toevoegen UFT (= tegafur 400 mg/dag) bij 2 patiënten ingesteld op fenytoïne, een 3e patiënt startte fenytoïne postoperatief (hersentumor). In 1 geval traden geen problemen op na vervanging UFT door 5-FU. Stockley: de auteurs concluderen: 'The mechanism of interaction of these two drugs is obscure. Tegafur may compete with PHT in binding to metabolic enzymes in the liver and/or directly suppress PHT metabolism, leading to an increase in the serum PHT concentration'.	0C
Errea-Abad JM. Rev Neurol 1998;27:1066-7. Ref in Spaans <i>niet in bezit GIC.</i>	fenytoïne + tegafur	casus – fenytoïnetoxiciteit door uracil + tegafur	0C

Overig	Stof	Effect
SPC UFT (tegafur/uracil)	fenytoïne + tegafur	patiënten die gelijktijdig fenytoïne gebruiken dienen regelmatig te worden gecontroleerd op toegenomen plasmaconcentraties fenytoïne.

## Opmerkingen

SPC Diphantoïne-Z: noemt tegafur of 5-FU niet.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG Onco IA	als A		

# Fenytoïne + S-1

D

S-1 = tegafur in combinatiepreparaat met gimeracil en oteracil

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tsuda A. Cancer Chemother Pharmacol 2008;62:427-32.	fenytoïne + S1	intoxicatie (lightheadedness, vallen, niet kunnen lopen), toename fenytoïnespiegel van 9.4-11.2 naar 32.8 µg/ml, vier weken na start S-1 40 mg 2dd bij man (70) al jaren stabiel op fenytoïne 100 mg 3dd. Fenytoïne tijdelijk gestaakt en na 7 dagen herstart met 50 mg 3dd: geleidelijk afname fenytoïnespiegel naar 7.4 µg/ml. Auteurs: the time lag between initiation of combined treatment and onset of adverse symptoms suggests the presence of an indirect mechanism, rather than direct inhibition of drug-metabolizing enzymes by drugs in TS-1 or their active metabolites.	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Teysuno  EPAR Teysuno	fenytoïne + S1	er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij volwassenen of pediatrische patiënten. fluoropyrimidines kunnen de spiegel van fenytoïne verhogen, waardoor fenytoïnetoxiciteit wordt veroorzaakt; frequente controle van de bloed-/plasmaspiegels van fenytoïne wordt geadviseerd bij combinatie. Zo nodig dosis fenytoïne aanpassen.  a spontaneous report of a 73-year-old female patient with gastric cancer and metastases to the liver, abdominal cavity, lymph nodes and a history of vomiting caused by phenytoin sodium who experienced <i>severe anorexia and nausea/vomiting</i> after administration of S-1 plus cisplatin and concomitant use of phenytoin sodium have been received.

## Opmerkingen

Tegafur wordt na absorptie omgezet in 5-FU. Gimeracil remt de afbraak van 5-FU door remming van dihydropyrimidinedehydrogenase. Oteracil verlaagt de activiteit van 5-FU in de normale gastro-intestinale mucosa door remming van orotaatfosforibosyltransferase.

PubMed: verder niets.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	als A		