

Fluorouracil/capecitabine/tegafur + Metronidazol M751

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bardakji Z. Cancer Chemother Pharmacol 1986;18:140-4. 5-FU = fluorouracil	5-FU + metronidazol	toename AUC 5-FU met 34% en afname klaring met 27% bij 10 patiënten (gemetastaseerde colorectale kanker) die i.v. 5-FU 600 mg/m ² krijgen gedurende 5 dagen elke 4 weken, in combinatie met i.v. metronidazol 750 mg/m ² 1 uur vóór 5-FU. Géén controlegroep. Bij 27 patiënten op dit regime*: granulocytopenie bij 74%, anemie bij 41%, stomatitis en mondulceraties bij 34%, misselijk en braken bij 48%, trombocytopenie bij 19%. → GIC: deze bijwerkingen niet meegenomen bij score, want niet duidelijk of dit door de interactie komt. Auteurs: incidentie van de bijwerkingen wordt meestal niet gezien bij gebruik van 5-FU alleen.	3A
Windle R. Br Med J 1979;2:1219.	5-FU + metronidazol	leukopenie (leukocytenaantal ≤ 1x10 ⁹ /l) bij 4 van 12 patiënten na i.v. 5-FU 12 mg/kg gedurende eerste 3 dagen na operatie, gevolgd door 15 mg/kg wekelijks in combinatie met metronidazol oraal 400 mg 3dd gedurende 3 dagen vóór operatie, gevolgd door i.v. 500 mg 3 dd gedurende 5 dagen na operatie. In een pilotstudie met 20 patiënten 1 jaar eerder werd de bijwerking niet gezien bij hetzelfde regime 5-FU maar zonder gebruik metronidazol → GIC: leukocytenaantal is ≤ 1x10 ⁹ /l, vertaald via NCI-CTC tabel naar D, maar zou ook E kunnen zijn (grensgeval).	2D

NCI-CTC:	1 = B	2 = C	3 = D	4 = E	5 = F
leukocyten	3x10 ⁹ /l	3-2x10 ⁹ /l	2-1x10 ⁹ /l	< 1x10 ⁹ /l	dood
neutrofielen	>1.5x10 ⁹ /l	1.5-1x10 ⁹ /l	1-0.5x10 ⁹ /l	< 0.5x10 ⁹ /l	dood
trombocyten	> 75x10 ⁹ /l	75-50x10 ⁹ /l	50-25x10 ⁹ /l	< 25x10 ⁹ /l	dood

Overig	Stof	Effect
SPCs 5-FU	5-FU	noemen de interactie met metronidazol niet
SPC Xeloda	capecitabine	metronidazol niet genoemd.
SPC Teysuno EPAR: zelfde info S-1 = tegafur in combinatiepreparaat met gimeracil en oteracil	S-1 + algemeen metronidazol	er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij volwassen of pediatrische patiënten. geen gegevens over combinatie metronidazol + Teysuno + cisplatine. Metronidazol kan echter de klaring van 5-FU verlagen en zo de plasmaspiegels van 5-FU verhogen. Voorzichtigheid is geboden. → GIC: verder geen details in EPAR.
SPC Flagyl	metronidazol	noemt capecitabine niet. Metronidazol vermindert de klaring van 5-FU wat resulteert in een toename van de toxiciteit.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 26-9-2006: vervanging metronidazol bij infectie door anaerobe micro-organismen is mogelijk, bij andere micro-organismen is vervanging niet mogelijk en dient gewezen te worden op extra monitoren bloedbeeld (toename toxiciteit 5-FU).

Hansten: USUALLY AVOID. Anders monitoren.

Stockley: information is limited, but the interaction appears to be established.

PubMed okt. 2013: geen extra informatie.

Capecitabine, tegafur

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 8-1-2014: capecitabine en tegafur koppelen, zijn prodrugs van 5FU; zie ook schema 'Prodrugs' onderaan.

Capecitabine wordt extracellulair omgezet in het matig cytotoxische 5-DFCR (5'-deoxy-5-fluorocytidine), en vervolgens intracellulair (in het bijzonder in tumorcellen) via 5-DFUR (5'-deoxy-5-fluorouridine) in 5-FU.

Tegafur wordt gedeeltelijk door CYP2A6 omgezet in 5FU en minder cytotoxische metabolieten.

Advies: capecitabine wordt gestopt als een patiënt metronidazol nodig heeft. Uitbreiden met alternatieven voor metronidazol: -anaerobe infecties → penicillines/clindamycine; -amoebiasis/giardiasis/trichomonas → tinidazol; gardnerella → clindamycine oraal of vaginaal; angina van Plaut-Vincent → clindamycine ipv penicilline + metronidazol; rosaceae → doxycycline, tetracycline, minocycline; clostridium → vancomycine.

Stockley, Hansten, PubMed okt 2013: --

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	8 januari 2014

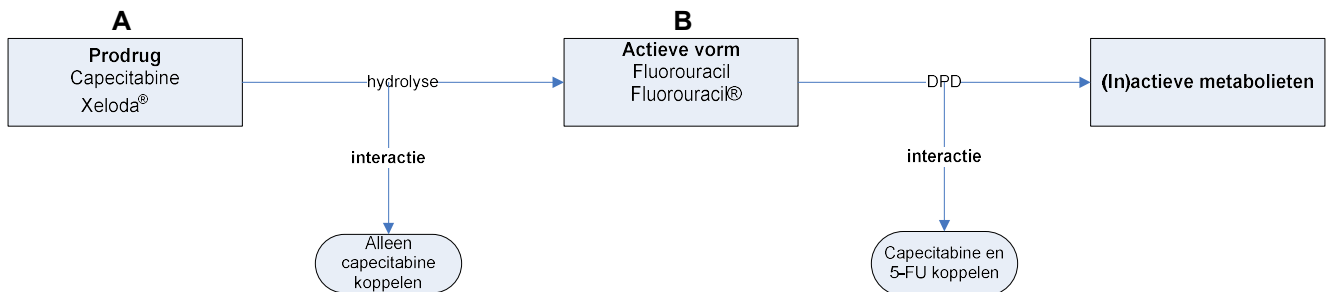
Prodrugs

Het effect van een interactie met een prodrug is in een schema gezet. Dit schema is door de WFG geaccordeerd (juni 2013). Uitgangspunten:

- Prodrug A (met product A[®]) wordt omgezet in de actieve drug B (met product B[®]), dit wordt vervolgens omgezet in metabolieten.
- Als de omzetting van A naar B wordt beïnvloed door een interactie, en B verder niet → alleen A koppelen
- Als de verdere omzetting van B wordt beïnvloed door een interactie → A en B koppelen.

In geval van capecitabine geldt:

A = capecitabine (prodrug, inactief, Xeloda[®]) en B = 5FU (actieve vorm, div.producten[®])



In geval van tegafur geldt:

A = tegafur (prodrug, inactief, Teysuno[®]) en B = 5FU (actieve vorm, div.producten[®])

