

# Capecitabine/Fluorouracil + Allopurinol

M 753A

a. capecitabine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Xeloda	capecitabine + allopurinol	interacties met allopurinol zijn waargenomen met betrekking tot 5-FU met mogelijk afgenomen werkzaamheid van 5-FU. Comedicatie van allopurinol en Xeloda dient vermeden te worden.

## Opmerkingen

Stockley p. 470: because allopurinol is reported to modulate fluorouracil, with possible decreased efficacy, the UK makers of capecitabine say that allopurinol should be avoided.

Fabrikant Xeloda - email Roche 24-8-2006: "A search of the literature revealed publications discussing a specific interaction between fluorouracil (5-FU) and allopurinol. Shirasaka, et al (2000) described a study reported by Schwartz\* et al. in which an attempt was made to reduce the toxicities of 5-FU in combination with allopurinol. The toxicities of 5-FU were reduced, and the total dose thereof could be increased; however, the efficacy of 5-FU was also reduced. Allopurinol, an oral agent with good absorption from the GI-tract after oral administration, is rapidly hydroxylated to oxypurinol; this metabolite maintains high concentrations for a long time in the body, thus inhibiting the phosphorylation of 5-FU and possibly reducing its antitumor activity. Furthermore, oxypurinol has been reported by Garewal et al. to inhibit the synthesis of FUMP from 5-FU in an in vitro system.

In conclusion, there is no evidence to date of an interaction between Xeloda and allopurinol. Literature sources suggest a possible interaction between fluorouracil and allopurinol which may result in lack of efficacy."

\* Schwartz PM ea. Selective antagonism of 5-fluorouracil cytotoxicity by 4-hydroxypyrazolopyrimidine (allopurinol) *in vitro*. Cancer Res 1979;39:3095-101. Studie met cell cultures: in een aantal cellijnen nam de mate van tumorgroei remming af na toevoegen van allopurinol aan 5-FU.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Nee	Nee	26 september 2006

# Capecitabine/Fluorouracil + Allopurinol

B

5-FU = fluorouracil

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			
Overig	Stof	Effect	
Anoniem. JAMA 1974;227:1036-40.	cytostatica + allopurinol	retrospectieve epidemiologische survey over 4 jaar, totaal 160 patiënten met neoplastische ziekten (geen leukemie) die 11 verschillende oncolytica gebruikten; 65 patiënten kregen ook allopurinol. Ernstige beenmergdepressie kwam vaker voor bij comediatie allopurinol. Alleen voor cyclofosfamide was de verhoogde incidentie van beenmergdepressie overduidelijk, voor de andere oncolytica (chlorambucil, 5-FU, melfalan, chloormethine, vinblastine, procarbazine, vincristine, MTX, carmustine, bleomycine) minder.	
Howell SB. Cancer 1981;48:1281-9.	5-FU + allopurinol	studie met 23 patiënten: 5-daagse kuur 5-FU i.v. elke 4 weken in oplopende dosering van 1.5 tot 2.25 g/m <sup>2</sup> /dag; plus allopurinol oraal 300 mg 3dd, 2 uur vóór tot en met 24 uur na staken 5-FU. Met allopurinol: max. getolereerde dosering 2.0 g/m <sup>2</sup> /dag, (zonder allopurinol 1.1 g/m <sup>2</sup> /dag); steady-state serumconcentratie 4x hoger dan wordt getolereerd zonder allopurinol. Bij verzadigd 5-FU-metabolisme gaat de metabooliet oxipurinol de klaring van 5-FU beïnvloeden via een andere route. Bij 5-FU >2.0 g/m <sup>2</sup> /dag is de kinetiek niet-lineair (verzadiging) en is de steady-state serumconcentratie 4x hoger dan wordt getolereerd zonder allopurinol. Mucositis stijgt met dosis 5-FU qua ernst en incidentie. Leukopenie (leukocytenaantal <2x10 <sup>9</sup> /l) bij 9% van de kuren, trombocytopenie (trombocytenaantal <100x10 <sup>9</sup> /l) bij 12%, dit is niet gerelateerd aan de dosering. Bij geen van de 10 patiënten met colorectale kanker trad respons op. → GIC: studie naar modulerend effect allopurinol.	
Fox RM. Cancer Chemother Pharmacol 1981;5:151-5.	5-FU + allopurinol	studie met 45 patiënten. 5-FU infuus 2.0-2.25 g/m <sup>2</sup> /dag gedurende 5 dagen icm allopurinol oraal 300 mg 3dd. Ernstige stomatitis bij 27% van de patiënten, bij 17% leukopenie (3x fataal). Van de 26 patiënten met colorectale kanker vertoonden er 2 complete respons en 2 partiële respons. Allopurinol vermindert niet het cytostatische effect van 5-FU. Bij colorectale kanker geeft de combinatie 5-FU + allopurinol geen grotere tumorrespons dan 5-FU alleen (vergeleken met gegevens uit andere bron). → GIC: studie naar modulerend effect allopurinol.	
Woolley PV. J Clin Oncol 1985;3:103-9.	5-FU + allopurinol	deel I studie, vaststellen toxiciteit: 27 patiënten krijgen 5-FU 1200-1500 mg/m <sup>2</sup> , vervolgens dezelfde dosering 5-FU icm allopurinol 600-900 mg/dag. WBC bij 19 patiënten hoger met de combinatie dan met alleen 5-FU. deel II studie, vaststellen max. getolereerde dosis: 5-FU 1800 mg/m <sup>2</sup> icm allopurinol 600-1200 mg/dag wordt goed getolereerd bij 22 patiënten. Nadir WBC is niet ernstiger dan bij 5-FU 1200 mg/m <sup>2</sup> zonder toevoeging van allopurinol. → GIC: studie naar modulerend effect allopurinol.	

Garewal H. Oncology 1986;43:216-8.	5-FU + allopurinol	studie met 8 patiënten. Bolusinjectie 5-FU 600-800 mg/m <sup>2</sup> op 4 achtereenvolgende dagen, elke 28 dagen. Allopurinol 900 mg/dag 1 week vóór tot 1 week na 5-FU. Bij 5 van 6 patiënten die 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> krijgen ontstaat leukopenie, bij 1 patiënt trombocytopenie. Bij 3 leukopenische patiënten treedt sepsis op, dit is bij 2 fataal. Allopurinol toegevoegd aan hoge doses 5-FU in bolusinjectie vermindert niet de ernstige bijwerkingen. De auteurs van deze studie onderzochten eerder het effect van allopurinol op 5-FU infusie 800 mg/m <sup>2</sup> lich.oppervlak/dag (zie hieronder NEJM 1985). → GIC: studie naar modulerend effect allopurinol.
Garewal H. NEJM 1985;312:587.	5-FU + allopurinol	3 patiënten krijgen 5 kuren van 4 dagen met 5-FU 600 mg/m <sup>2</sup> lich.oppervlak/dag. Allopurinol 300 mg 3dd oraal vanaf 1 week voor start tot 1 week na staken 5-FU. Ernstige hematologische toxiciteit bij 1 patiënt tijdens 1 kuur. Vervolgens krijgen 6 patiënten 5-FU 800 mg/m <sup>2</sup> lich.oppervlak/dag, waarvan 3 met en 3 zonder allopurinol. Bij 5 van 6 patiënten leukocytenaantal < 2x10 <sup>9</sup> /l (waarvan 3 zonder allopurinol) en 3 met sepsis. Studie werd gestaakt. → GIC: studie naar modulerend effect allopurinol.

### Opmerkingen

Stockley: "Allopurinol clearly modulates some of the effects of fluorouracil; however, this has not been shown to be obviously beneficial or harmful in the clinical setting."

Oudere studies tonen dat hogere doses 5-FU getolereerd worden indien allopurinol wordt toegevoegd. Latere studies tonen echter dat hogere doses 5-FU de respons bij colorectale kanker niet verbetert. Er zijn ook studies die tonen dat allopurinol de toxiciteit van 5-FU niet vermindert.

SPC Fluracedyl, Fluorouracil-TEVA: gelijktijdige toediening van allopurinol en 5-FU leidt tot een verandering in het patroon van bijwerkingen. Hoewel de combinatie een hogere dosering van 5-FU toestaat, is een verhoging van het cytotoxisch effect van 5-FU niet eenduidig vastgesteld.

SPC Zyloric, Apurin: noemen combinatie met 5-FU niet. Wel: allopurinol wordt ook gebruikt als ondersteunende behandeling om urinezuurspiegels te verlagen bij neoplastische ziekten, speciaal bij bloeddyscrasieën, waarbij hoge urinezuurspiegels òf spontaan òf door cytotoxische behandeling ontstaan.

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	als A		

# S-1 + allopurinol

C

S-1 = tegafur in combinatiepreparaat met gimeracil en oteracil

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Teysuno  S-1 = tegafur in combinatiepreparaat met gimeracil en oteracil	S-1 + allopurinol	op basis van niet-klinische gegevens kan allupurinol de antitumoractiviteit verlagen vanwege onderdrukking van fosforylatie van 5-FU. Gelijktijdige toediening met Teysuno dient daarom te worden vermeden. → GIC: verder geen details in EPAR.

## Opmerkingen

Werkgroep Oncolytica Interacties 20-7-2011: Teysuno + allopurinol is Nee/Nee, dus hier koppelen.

PubMed: verder niets op allopurinol.

Alfanum. code	--			
---------------	----	--	--	--

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	nee	nee	20 juli 2011