

## Cyclofosfamide/ifosfamide + itra/keto/fluconazol M760

HCY = actieve 4-OH-cyclofosfamidemetaboliet; ketoCY = 4-ketocyclofosfamide

DCCY = deschloorethylcyclofosfamide

4-OHif = actieve 4-OH-ifosfamidemetaboliet; 2dce = 2-dechloroethylifosfamide

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Yule SM. Drug Metab Dispos 1999;27:417-21.	cyclofosfamide + fluconazol	Met fluconazol vs zonder fluconazol: klaring cyclofosfamide 2.4 vs 4.2 l/h/m <sup>2</sup> , t <sub>1/2</sub> 6.7 vs 2.2 uur. Regime: cyclofosfamide gem. 1285 mg/m <sup>2</sup> en fluconazol 5 mg/kg/dag (oraal of iv) gedurende ten minste 1 week voorafgaande aan cyclofosfamide, bij 9 kinderen met verschillende maligniteiten. Controle: 13 kinderen op cyclofosfamide gem. 600 mg/m <sup>2</sup> zonder fluconazol. Patiënten op fluconazol hadden gemiddeld een hogere dosis cyclofosfamide (1285 vs 600 mg/m <sup>2</sup> ). Mesna werd toegepast vanwege hemorragische cystitis (vnl in groep met fluconazol), maar uit in-vitro onderzoek bleek dit geen invloed te hebben op het metabolisme van cyclofosfamide. Geen klinische effecten onderzocht, gezien de verschillen in onderliggende maligniteiten in de 2 groepen.	2A
Marr KA. Blood 2004;103:1557-9.	cyclofosfamide + itraconazol of fluconazol	140 patiënten (beenmergtransplantatie) op chemokuur (meestal cyclofosfamide 60 mg/kg en bestraling), en gelijktijdig fluconazol 400 mg/dag (oraal of iv); 9 patiënten idem, maar gelijktijdig itraconazol 200 mg/dag iv of 2.5 mg/kg 3dd oraal. Fluconazol vs itraconazol: - 20% verlaagde klaring cyclofosfamide en verlaagde blootstelling aan HCY; - toename AUC cyclofosfamide (6198 vs 5077) en AUC metaboliet DCCY (615 vs 371); - afname AUC metaboliet HCY (147 vs 231) en AUC metaboliet ketoCY (227 vs 348). Er wordt meer toxiciteit waargenomen bij hogere spiegels HCY (itraconazol), fluconazol zorgt voor afname HCY spiegels en heeft zo een 'beschermend' effect. Auteurs speculeren: fluconazol remt tevens CYP2C9, wellicht wordt hierdoor minder van de toxische metaboliet HCY gevormd waardoor in de fluconazol groep minder bijwerkingen worden gezien. → GIC: niet helemaal duidelijk waarmee de getallen worden vergeleken; wij zijn er in de tabel van uitgegaan van fluconazol vs itraconazol; nergens te vinden of er een controlegroep is.	3A

Kerbusch T. Clin Pharmacol Ther 2001;70:132-41.	ifosfamide + ketoconazol	8 patiënten (verschillende maligniteiten) kregen 2 palliatieve kuren ifosfamide 3 g/m <sup>2</sup> , waarvan 1 kuur met ketoconazol 200 mg 2dd (start 1 dag vóór ifosfamide, totaal 4 dagen) en 1 kuur zonder. Met ketoconazol: - <i>afname klaring ifosfamide</i> met 11% - <i>toename AUC ifosfamide</i> met 14% en <i>toename urine-excretie ifosfamide</i> met 26%. - <i>toename metabolisme naar inactieve 2dce-metaboliet</i> met 17%, waardoor <i>daling metabolisme naar actieve 4-OHif</i> met 48% (= afname activiteit ifosfamide). Geen verschil in metabolisme naar neurotoxische metaboliet van ifosfamide. Auteurs concluderen dat combinatie met ketoconazol vermeden moet worden omdat het de activiteit van ifosfamide verlaagt. → Werkgroep Oncolytica Interacties 26-9-06: de veranderingen in afname klaring en toename AUC van ifosfamide vallen binnen de intra- en interindividuele variatie.	3A
---	-----------------------------	--	----

Overig	Stof	Effect
SPC Endoxan	cyclofosfamide	bij combinatie met middelen die de microsomale enzym-activiteit in de lever remmen, kan de werking van cyclofosfamide verminderen.
SPC Holoxan	cyclofosfamide	geen melding mogelijke interactie. Wel dient rekening gehouden te worden met mogelijk optreden van interacties die gemeld zijn voor cyclofosfamide, vanwege het structurele verband.
SPC's azolen	azolen	geen melding mogelijke interactie. Het metabolisme van geneesmiddelen die door CYP3A worden gemetaboliseerd kunnen beïnvloed worden.

### Opmerkingen

→ Werkgroep Oncolytica Interacties 7-5-08: blijft actie Nee. Bij hematologie verloopt toepassing via vaste schema's waarbij cyclofosfamidedosering is gecorrigeerd voor bijkomend azolgebruik. Het is echter niet te zeggen met hoeveel wordt de cyclofosfamidedosering aangepast. Bij oncologie: zou je eventueel de voorschrijver kunnen attenderen, maar spiegels worden niet gemonitord.

→ Werkgroep Oncolytica Interacties 26-9-06: volgens de oncologen komt de combinatie voor in diverse kuurschema's; de cyclofosfamidedosering wordt hierop ingesteld. Het klinisch belang van deze interactie (verandering AUC) is klein, patiëntgerelateerde factoren zijn meer doorslaggevend.

Stockley: fluconazole and itraconazole inhibit the metabolism of cyclophosphamide, being alert for unexpected toxicity or reduced efficacy. Ketoconazole inhibits the metabolism of ifosfamide.

Mechanisme: cyclofosfamide wordt gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet 4-hydroxycyclofosfamide (HCY) door CYP3A4 en CYP2C9. Ifosfamide wordt gemetaboliseerd tot de actieve metaboliet 4-OH-ifosfamide (4-OHif) via CYP3A4. Azolen zorgen voor enige remming van CYP2C9 en CYP3A4.

→ opmerking Werkgroep: niet het standaardlijstje van krachtige CYP3A4-remmers laten meelopen, vanwege het feit dat het metabolisme van cyclofosfamide via meerdere CYP-enzymen verloopt en niet exclusief via CYP3A4.

Pubmed: geen aanvullende resultaten (geldt voor alle azolen en erythro/claritromycine ivm CYP3A4 remming).

Risicogroep			
Beslissing WG Onco IA	Interactie Ja	Actie Nee	Datum 26 september 2006