

Carbamazepine + Oncologische middelen MFB 774 (cytostatisch)*

* cisplatine, vincristine, cytarabine, hydroxycarbamide, daunorubicine, tioguanine, doxorubicine, cyclofosfamide, altretamine

Effect: afname carbamazepine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Perez Nahum M. Acta Paediatr Scand 1990;79:873-5.	carbamazepine + LSA2L2	afname C _{ss} carbamazepine tijdens kuur LSA2L2 (zowel iv als intrathecale kuur) bij kind (4) op carbamazepine. Dosisverhoging cbz van 30 naar 50 mg/kg/dag geeft therapeutische spiegels zonder toxiciteit. Aan de patiënt werd eerst fenytoïne gegeven, maar tijdens kuur werden geen therapeutische spiegels bereikt ondanks hoge doses (details ontbreken). Auteurs: gastro-intestinale absorptie, renale excretie en eiwitbinding spelen geen rol. De metabole klaring van fenytoïne lijkt toegenomen, mogelijk doordat methotrexaat een folaatantagonist is.	1D
Neef C. Clin Pharmacol Ther 1988;43:372-5.	carbamazep, valpr.zuur + CHAP-V fenytoïne + CHAP-V	afname C _{ss} carbamazepine 3.6→1.2 mg/l en C _{ss} valpr.zuur 40.9→10 mg/l 2 dagen na start cisplatine in 3e cyclus bij patiënt op carbamazepine 1000 mg/dag en valp. 1200 mg/dag en 6 cycli CHAP-V (iv). Spiegels gemeten bij 3e en 6e kuur. Herstel spiegels 2-3 dagen na staken. Tijdens 6e cyclus geen verandering spiegels. Patiënte kreeg ook fenytoïne, dosis fenytoïne verhoogd van 350 naar 600 mg/dag, omdat de kuur insulten gaf. Na de kuur fenytoïne-intoxicatie. Spiegels onveranderd tijdens 3e cyclus. Tijdens 6e cyclus fenytoïne iv: afname C _{ss} van 22.4 naar 9.8 mg/l (56%).	2D

LSA2L2 = vincristine, cytarabine, hydroxycarbamide, daunorubicine, tioguanine, cyclofosfamide, methotrexaat
CHAP-V = doxorubicine, cisplatine, cyclofosfamide, altretamine

Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen: alleen die oncologische middelen koppelen die voorkomen in de regimes uit de tabel. Omdat het mechanisme niet 100% duidelijk is kunnen we niet extrapoleren naar alle cytostatische oncologische middelen. Exclusie: methotrexaat want naast afname spiegel carbamazepine ook verandering kinetiek oncologisch middel, zie interactie 6238.

Het is niet zinnig om te meten tijdens de onrustige periode tijdens de kuur, beter is te meten vlak vóór de volgende kuur. Patiënt moet geïnformeerd worden.

Stockley: ondanks de uiteenlopende en incomplete informatie lijkt het erop dat cytostatische oncologische middelen tot een verlies aan werkzaamheid van anti-epileptica kunnen leiden.

SPC Tegretol: cisplatine en doxorubicine kunnen de plasmaspiegels van carbamazepine verlagen.

SPC Lysodren: mitotaan blijkt een inductief effect te hebben op cytochroom P450-enzymen. Spiegels van de via cytochroom P450 gemetaboliseerde producten kunnen gewijzigd zijn. Voorzichtigheid is daarom geboden bij o.a. anticonvulsiva.

SPC's overige cytostatische oncologische middelen: carbamazepine niet genoemd als 'slachtoffer'.

PubMed: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	17 januari 2007

Omgekeerd effect: toename klaring oncologisch middel (vincristine)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Villikka K. Clin Pharmacol Ther 1999;66:589-93.	vincristine + carbamazepine/ fenytoïne * en lomustine en procarbazine	met cbz/fenytoïne vs geen cbz/fenytoïne: vincristine AUC 37.3 vs 65.1 ng.h/l (- met 43%) t1/2 12.7 vs 19.4 uur (- met 35%) klaring 925 vs 569 ml/min (+ 1.63x) Regime*: vincristine 1.4 mg/m ² op dag 8+29. Op dag 29 zijn bloedmonsters genomen; 8 patiënten op cbz en 1 op fenytoïne tov 6 patiënten zonder cbz/fenytoïne. De patiënten hadden hersentumor en gebruikten anti-epileptica. Van de 9 patiënten op cbz/fenytoïne gebruikten er 5 tevens dexamethason, in de controlegroep 2. Dexamethason is in vitro een CYP3A4-inductor, maar in vivo waarschijnlijk zwak. Twee patiënten in de controlegroep gebruikten oxcarbazepine, een zwakke inductor.	3A

Overig	Stof	Effect
Relling MV. Lancet 2000;356:285-90.	vincristine + fenytoïne/ carbamazepine/ fenobarbital	retrospectieve analyse van 716 kinderen met ALL, waarvan er 40 langdurig anti-epileptica (16 fenytoïne, 18 fenobarbital, 6 fenobarbital+fenytoïne of carbamazepine) kregen: slechtere event-free survival, meer hematologische relaps en CNS relaps. Gekeken is naar de standaardprotocollen met oa vincristine, cytarabine, etoposide of teniposide, dauno- rubicine, asparaginase +/- methotrexaat, mercaptopurine en prednison. → GIC: dit is niet alleen toe te schrijven naar het effect op vincristine.

Opmerkingen

Stockley: carbamazepine en fenytoïne lijken vincristinespiegels te verlagen. Andersom zijn er meldingen van verlaagde fenytoïnespiegels bij chemokuren die vinca-alkaloïden bevatten.

SPC's Vinblastine TEVA/Blastivin/Vincristine: effect op vinca niet genoemd.

SPC's Vinorelbine/Navirel: aangezien het metabolisme van vinorelbine voornamelijk verloopt via CYP3A4, kunnen combinaties met inductoren (bv. fenytoïne, rifampicine) de farmacokinetiek van vinorelbine veranderen.

PubMed: geen aanvullende informatie.

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncoIA	Ja	Ja	17 januari 2007