

Carbamazepine/fenytoïne/fenobarbital + M 776 Methotrexaat/etoposide/teniposide

Effect: afname anti-epilepticum

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Jarosinski PF. J Pediatr 1988;112:996-9.	fenytoïne + POMP-24	afname dalspiegel fenytoïne van 19.8 naar 3.6 µg/ml op dag 6, afname t ¹ / ₂ en toename klaring bij kind (10) op oraal fenytoïne 8 mg/kg/dag en 1e kuur POMP-24. Tijdens 2e kuur fenytoïne 9mg/kg/dag iv: afname dal-spiegel naar 3.8 µg/ml op dag 7, afname t ¹ / ₂ van 17.2 naar 9.1 uur en toename klaring.	2D
Bollini P. Epilepsia 1983;24:75-8.	fenytoïne + CVM fenobarbital	insulten tijdens 2e kuur CVM iv bij patiënt op fenytoïne 350 mg/dag en fenobarbital 100 mg/dag + bestraling. Afname fenytoïne C _{ss} van 9.4 naar 5.6 µg/ml 1 dag na vinblastine tijdens 3e kuur, blijft tot 2 weken laag. Fenobarbital: geen spiegelverandering. Vinblastine veroorzaakt waarschijnlijk daling in fenytoïnespiegel. Invloed MTX niet uit te sluiten. Carmustine en bestraling hebben gezien toedien-schema en ongepubliceerde data geen invloed op de fenytoïne spiegels.	2D -
Perez Nahum M. Acta Paediatr Scand 1990;79:873-5.	carbamazepine + LSA2L2 fenytoïne	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. Fenytoïne: eerst werd fenytoïne gegeven, maar tijdens kuur werden geen therapeutische spiegels bereikt ondanks hoge doses (details ontbreken). Gastro-intestinale absorptie, renale excretie en eiwitbinding spelen geen rol. De metabole klaring van fenytoïne lijkt toegenomen, mogelijk door MTX wat een folaat antagonist is.	1D -

CVM: carmustine, vinblastine, MTX

POMP-24: prednison, vincristine, MTX, mercaptopurine

LSA2L2: vincristine, cytarabine, hydroxycarbamide, daunorubicine, MTX, tioguanine, cyclofosfamide

Overig	Stof	Effect
	methotrexaat	fenytoïne kan aan plasma-eiwit gebonden MTX verdringen, waardoor de plasmaspiegel van ongebonden MTX kan stijgen. Geen melding over fenytoïne als 'slachtoffer'.

Opmerkingen

GIC 4-8-2023: koppeling MTX HIGH DOSE in het bestand gewijzigd op 1 punt, verwijderd GPK MTX inj.vlst 25 mg/ml (omdat dan ook de pennen en wegwerpspuiten meekwamen), en vervangen door PRK's van deze sterkte in flacons (zodat het signaal uitsluitend opkomt voor de oncologische toepassing). Voorheen kon niet lager dan GPK worden gekoppeld, inmiddels kan dit wel.

Wergroep Interacties Oncologische middelen 30-9-20: niet relevant bij intrathecaal MTX; 'Na intrathecale toediening vindt weliswaar aanzienlijke absorptie vanuit de liquor in het bloed plaats, echter uitgaande van 100% absorptie vanuit liquor, betreft het laag gedoseerd MTX in een dosering van 'maar' 15 mg, vaak 1x/3 weken.'

Idem 2-4-2015:

- HIGH DOSE is (pragmatisch): alle parenterale producten met >1000 mg/stuk of concentratie vanaf 50 mg/ml. Onder de producten >1000 mg/stuk valt ook GPK 109568 - METHOTREXAAT INJVLST 25MG/ML, deze GPK bevat flacons (2-20-40 ml) en wegwerpspuiten. De flacons vallen wel onder high dose, de wegwerpspuiten niet. Het is helaas niet mogelijk hierop te 'discrimineren' in het bestand.

• **NIET** HIGH DOSE (dus niet gekoppeld aan deze interactie): alle producten met totaal <50 mg MTX. Dit zijn METHOTREXAAT INJVLST 2,5MG/ML en METHOTREXAAT INJVLST 50MG/ML (dit zijn uitsluitend wegwerpspuiten en pennen, die worden niet bij kanker toegepast en dus niet als High Dose beschouwd).

Idem 17-1-2007: 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.

SPC etoposide: geen melding mogelijke interactie.

SPC Diphantoïne/Tegretol/fenobarbital: geen melding over deze interactie (wel over verlaging plasmaspiegel door andere oncolytica).

Pubmed/IDIS/ etc: geen aanvullende resultaten.

Veel informatie is voor regimes zoals CVM, POMP-24 en LSA2L2. Deze regimes komen terug bij de interacties Carbamazepine + oncolytica en Fenytoïne + oncolytica.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	30 september 2020

Omgekeerd effect: toename klaring oncolyticum

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Relling MV. Lancet 2000;356:285-90.	MTX, teniposide + fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine	- toename klaring teniposide van 14 naar 29 ml/min/m ² (zonder resp. met)(afgeleid uit figuur 2) - toename klaring MTX van 100 naar 112.5 l/h/m (zonder resp. met)(afgeleid uit figuur 2) Regime: 716 patiënten kregen chemotherapie (oa MTX en teniposide) wegens acute lymfoblastaire leukemie, waarvan 40 patiënten tevens langdurig anti-epileptica kregen (fenytoïne 16x, fenobarbital 18x, fenobarbital plus fenytoïne of carbamazepine 6x). De chemotherapie kon uit drie verschillende kuren bestaan, waarbij gebruik werd gemaakt van verschillende oncolytica zoals vincristine, cytarabine, etoposide of teniposide, MTX en mercaptopurine. De auteurs speculeren: enzyminducerende anti-epileptica dienen bij patiënten met acute lymfoblastaire leukemie vervangen te worden.	3A
Rodman JH. J Clin Oncol 1994;12:2390-7.	etoposide + fenobarbital, fenytoïne	toename klaring etoposide van 13.4 naar 23.7 ml/min/m ² en afname t _{1/2} van 6.1 naar 4.4 uur (zonder resp. met). Regime: 29 patiënten kregen etoposide wegens diverse maligniteiten, waarvan 7 patiënten tevens anti-epileptica kregen (fenobarbital 5x, fenytoïne 1x, beide stoffen 1x); naast etoposide kregen de patiënten ook carboplatine, de dosering van etoposide was wisselend.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Vumon	teniposide	anticonvulsiva (oa. fenobarbital, fenytoïne) zorgen voor toename klaringsnelheid van teniposide, de systemische werkzame hoeveelheid neemt hierdoor af. Dosisverhoging kan nodig zijn.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen 2007: dit 'omgekeerde effect' op het oncolyticum is ondergeschikt aan het effect op het anti-epilepticum. Het heeft geen zin de voorschrijver te attenderen op mogelijk afname in spiegel/effect van het oncolyticum; dit is niet te controleren.

Rifampicine: Niets te vinden in Pubmed etc.