

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Yonemori K. Int J Clin Oncol 2004;9:206-9.	irinotecan + rifampicine	Met rifampicine vs zonder rifampicine: afname AUC SN-38 met 20% (0.0628 vs 0.0498 µg.h/ml) afname AUC SN-38G met 58.8% (1.44 vs 0.593 µg.h/ml). Geen verschil in ratio SN-38/SN-38G. Man met kleincellig longkanker en Mycobacterium-infectie, bestreden met tuberculosemiddelen. Na 2 weken zonder bijwerkingen is tevens gestart met chemokuren. Regime: 4 kuren irinotecan 75 mg/m <sup>2</sup> op dag 1 en 8 + cisplatine 60 mg/m <sup>2</sup> op dag 1. Bij één kuur is rifampicine 4 dagen gestaakt (pre- en post-chemotherapie). Bij een volgende kuur is rifampicine 450 mg/dag doorgebruikt. Patiënt kreeg ook nog eens een kuur etoposide en cisplatine op dag 1 en 8.  Stockley: also note that the effects of rifampicin can persist for some time after it is stopped and therefore a 4-day period may not have been sufficient for any effect to become apparent.	1A
Mathijssen RH. Anticancer Drugs 2002;13:139-40.	irinotecan + fenytoïne	toename irinotecanklaring van 13 naar 55.5 l/h/m <sup>2</sup> en afname AUC SN-38 van 267 naar 20.7 ng.h/ml (waardes tov van controles zonder fenytoïne uit de literatuur) bij vrouw met refractair glioom. Regime: irinotecan 125 mg/m <sup>2</sup> 1x per week en fenytoïne 100 mg 3dd..	1A
Murry DJ. J Pediatr Hematol Oncol 2002;24:130-3.	irinotecan + fenytoïne	Met fenytoïne vs zonder fenytoïne: afname AUC irinotecan met 63% (150 vs 56 µg/ml.min), SN-38 met 60% (11.9 vs 4.8), SN-38G met 52% (7.1 vs 3); toename AUC APC met 16% (7 vs 8.1 µg/ml.min). Regime: irinotecan 50 mg/m <sup>2</sup> per dag gedurende 5 dagen elke 21 dagen; fenytoïne toegevoegd vanaf kuur 4, bij jongen (15) met refractair gemetastaseerd pinealo-blastoom. NB: irinotecandosis in kuur 2 en 3 (= zonder fenytoïne) verlaagd vanwege myelosuppressie.	1A
Innocenti F. Clin Pharmacol Ther 2004;76:490-502.	irinotecan + fenobarbital  * i.v. 5-10 mg/kg in 6 uur, start 3 uur vóór irinotecan	patiënten met refractaire solide tumoren of lymfomen, studie in 3 delen: deel I (n=33): irinotecan 25-60 mg/m <sup>2</sup> /dag 4 weken, 2 weken rust, + ciclosporine-infuus* deel II (n=14): irinotecan 60-72 mg/m <sup>2</sup> /dag + ciclo + G-CSF 5 µg/kg/dag gedurende 5 dagen na irinotecan deel III (n=39): irinotecan 72-144 mg/m <sup>2</sup> /dag + ciclo + G-CSF + fenobarbital 90 mg/dag gedurende 2 weken vóór irinotecan. Met fenobarbital (deel III) vs zonder fenobarbital (deel I/II), gecorrigeerd naar dosis irinotecan: - afname AUC irinotecan met 27%, SN-38 met 75%, SN-38G met 50%; - toename ratio AUC SN-38G/SN-38 met 91% en afname ratio AUC SN-38/irinotecan met 64%.	3A

Gajjar A. Cancer 2003;97(9 Suppl):2374-80.	irinotecan + anti-epileptica*  *fenytoïne 8x carbamazepine 1x oxcarbazepine 2x fenobarbital 1x fenyt + cbz 1x	Met EIA (n=13) vs zonder EIA (n=22): dag 1-kinetiek: hogere irinotecanklaring (1.4x) en lagere AUC SN-38 (2.1x). Regime: 5 dagen irinotecan 20 mg/m <sup>2</sup> /dag, 2 rustdagen, 5 dagen irinotecan, na 21 dagen schema herhaald; 35 patiënten (3-21 jaar) met hoog-gradig gloom.  bij 4 patiënten op EIA wordt irinotecandosis op dag 2 verhoogd naar 30-60 mg/m <sup>2</sup> /dag: bij 1 patiënt op 30 mg/m <sup>2</sup> /dag op dag 12 afname AUC SN-38 van 24.4 naar 19.9 ng.h/ml, waarschijnlijk door verhogen dosering fenytoïne en carbamazepine.	3A
Kuhn JG. Oncology (Williston Park) 2002;16(8 Suppl 7):33-40.	irinotecan + anti-epileptica*  * fenytoïne 17x carbamazepine 9x fenobarbital 2x  dexamethason	toename irinotecanklaring van 18.2 naar 29.3 l/h/m <sup>2</sup> (1.6x), afname AUC irinotecan van 22.9 naar 9.7 ng.h/ml en SN-38 van 768 naar 168 ng.h/ml, en afname Cmax irinotecan en SN-38 bij patiënten met progressief of recidiverend maligne gloom Regime: groep A (n=34): irinotecan 350 mg/m <sup>2</sup> elke 3 weken, ± dexamethason groep B (n=68): irinotecan 350 mg/m <sup>2</sup> , zo nodig hoger, elke 3 weken + anti-epilepticum ± dexamethason  De klaring was het hoogst met fenytoïne en carbamazepine (30.1 resp. 28.1 l/h/m <sup>2</sup> ), en lager met fenobarbital (23.6 l/h/m <sup>2</sup> ).	3A
Crews KR. Clin Cancer Res 2002;8:2202-9.	irinotecan + anti-epileptica*  * fenytoïne carbamazepine fenobarbital fenytoïne + cbz  dexamethason	Met EIA (n=21) vs zonder EIA (n=10) (dag 1 kuur): afname AUC SN-38 (95.6 vs 49.6 ng.h/ml); geen significant verschil in AUC SN-38G en APC tussen beide groepen. Regime: irinotecan 20 mg/m <sup>2</sup> /dag gedurende 5 dagen in 2 achtereenvolgende weken, herhaling schema op dag 21; 31 kinderen met hoog-gradig gloom.  5 kinderen stoppen EIA 1-2 dagen vóór 1e dosis irinotecan, 1 kind stopt EIA 1 dag na 1e dosis irinotecan. In de groep zonder EIA kregen 17 kinderen dexamethason 1-16 mg/dag, gestart vóór 1e irinotecankuur. Dexamethason had geen effect op de kinetiek van irinotecan.	3A
Mathijssen RH. J Natl Cancer Inst 2002;94:1247-9.	irinotecan + hypericum	Met hypericum vs zonder hypericum: afname AUC SN-38 met 42% (1.7 vs 1.0 µM.h); afname nadir leukocyten met 8.6% en neutrofielen met 4.3% vs 56% en 63%. Regime: irinotecan 350 mg/m <sup>2</sup> /dag elke 3 weken; hypericum 900 mg/dag gestart 14 dagen vóór irinotecan; 5 patiënten met kanker (colorectaal, long, sarcoma).	3A
SPC Onivyde (= liposomaal)	irinotecan + 3A4- inductoren	↓ AUC irinotecan niet-liposomaal met 12% (hypericum), met 57%-79% (fenytoïne, fenobarbital of carbamazepine); ↓ AUC SN-38 met 42% (hypericum), met 36%-92% (fenytoïne, fenobarbital of carbamazepine).	1A

SN-38 = actieve metaboliet irinotecan

SN-38G = SN-38-glucuronide = vrijwel inactief

APC = aminopentanoïnezuurderivaat = inactief

EIA = enzyminducerende anti-epileptica

Overig	Stof	Effect
SPC Onivyde (= liposomaal)	Irinotecan + 3A4-inductoren	combi met 3A4-inductoren kan de systemische blootstelling van pegylated liposomal irinotecan verminderen.
SPC Diphantoïne-Z, Tegretol, Fenobarbital PCH, Rifadin	Anti-epileptica	interactie met irinotecan niet vermeld.

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties oncologische middelen 7-2-18: koppelen herziene standaardlijst CYP3A4-inductoren akkoord.

Hansten: enzym-inducerende anti-epileptica: Usually Avoid. Hypericum: Avoid.

Goodman en Gillman ed. 11 p.1355 en MicroMedex: irinotecan is een prodrug die via carboxylesterase voor ong. 4% wordt omgezet in de actieve SN-38 metaboliet. SPC Campto noemt 12%.

PubMed maart 2011: geen hits op bosentan, geen nwe info op rifampicine, carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, dexamethason. Geen nieuwe info op hypericum; niets op modafinil, topiramaat, oxacarbazepine. Stockley: niks op bosentan.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	7 februari 2018