

Doxorubicine/epirubicine + Verapamil

M866

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kerr DJ. Cancer Chemother Pharmacol 1986;18:239-42.	doxorubicine + verapamil	Met verapamil: toename AUC doxorubicine van 900 naar 1840 ng.h/ml, Cmax van 1351 naar 2178 ng/ml, t1/2 van 23.6 naar 32.5 uur; afname klaring van 53.6 naar 36.1 l/h (gem 33%), verdelingsvolume van 1189 naar 1560 l. Regime: doxo 40 mg/m ² op dag 1 icm vincristine, cyclo-fosfamide en etoposide, op dag 2-3 alleen etoposide. Cyclus=3 weken. Bij 1 cyclus vooraf oraal verapamil 80 mg 3dd 3 dagen en 120 mg 4dd 4 dagen (tot 24h na injectie doxo), bij andere cycli geen verapamil; 5 patiënten met kleincellig longcarcinoom. Geen toename toxiciteit, nadir leukocyten zelfde. Vooraf normale nier- en leverfunctie, geen metastasen. In vitro kan verapamil de cytotoxiciteit van doxorubicine vergroten, mogelijk door remming van efflux in resistente tumorcellen.	3A
Mross K. Cancer Chemother Pharmacol 1993;31:369-75.	epirubicine + verapamil	Met verapamil vs geen verapamil: - epirubicine-metabolieten: toename AUC epirubicine-glucuronide (7856 vs 5570 ng.h/ml), epirubicinol-glucuronide (2382 vs 1341 ng.h/ml), en bijbehorende 7-deoxy-aglyconen - epirubicine: niet significante wijziging in AUC (3400 vs 4080 ng.h/ml), t1/2 (25.5 vs 27 h), klaring (1159 vs 993 ml/min/m ²) of verdelingsvolume (38.6 vs 36.4 l/kg), Regime: epirubicine 40 mg/m ² 1x per dag op dag 1-3 en oraal verapamil 120 mg 4dd op dag 0-3 bij 5 patiënten met borstkanker. Vijf andere patiënten geen verapamil. Het mechanisme is waarschijnlijk inductie van het metabolisme van epirubicine, of het komt door een toegenomen bloedflow door de lever tgv verapamil.	3A
Scheithauer W. Br J Cancer 1993;68:8-9.	epirubicine + verapamil	Met verapamil vs geen verapamil: lagere AUC epirubicine 2409 vs 4768 ng.h/ml, lagere C ₀ 6.5 vs 11.9 ng/ml, t1/2 2.7 vs 5.7 uur; hogere klaring 242 vs 38.1 l/h, verdelingsvolume 261 vs 244 l; alleen significant voor C ₀ en t1/2. mogelijk dieper nadir granulocyten op dag 14 bij combinatie (1.73 vs 2.87x10 ⁹ /l). Regime: oraal verapamil 300 mg 4dd 3 dagen, op dag 2 epirubicine 90 mg/m ² bij 6 patiënten colorectaal kanker. Bij een andere cyclus krijgen ze geen verapamil. Auteurs: antracyclines worden langzaam uit het centrale compartiment (ong. 30 uur) geëlimineerd, en in de studie is slechts 8 uur gemeten, daarom is het verschil in de terminale t1/2 mogelijk gerelateerd aan de distributiefase en niet de eliminatiefase. → GIC: niet gekeken naar vorming van metabolieten.	3A

Overig	Stof	Effect
Scheithauer W. Eur J Cancer 1993;29A:2337-8.	doxorubicine + verapamil	16 patiënten met gemetastaseerd colorectaal kanker krijgen oraal verapamil 300 mg 4dd gedurende 3 dagen en op dag 2 doxorubicine 75 mg/m ² als injectie. Bij volgende cyclus en geen cardiovasculaire bijwerkingen verapamil 350 mg 4dd; bij toxiciteit doxorubicine verlaagd naar 60 mg/m ² . Geobserveerde non-cardiac toxiciteit van doxorubicine, met name mucositis en myelotoxiciteit, waren 'anders' dan gebruikelijk wordt gezien bij doxorubicine alleen. Opzet was om multidrug resistance te keren, niet gelukt. → GIC: niet opgezet als interactiestudie.
Ozols RF. J Clin Oncol 1987;5:641-7.	doxorubicine + verapamil	geen toename van werking/bijwerking doxorubicine bij 8 patiënten met resistent ovariumcarcinoom. Regime: dag 1-3 verapamil i.v. in dusdanig hoge doses om spiegel te bereiken die intracellulaire doxo-spiegel verhoogt; op dag 2 doxorubicine i.v. 50 mg/m ² ; na 28 dagen herhalen. Uiteindelijk overlijden alle 8 patiënten. Benodigde hoge dosis vera leidde tot onacceptabele cardiotoxiciteit.

Opmerkingen

Hansten: effect van andere calciumantagonisten dan verapamil niet bekend.

Stockley: in vitro kan verapamil de cytotoxiciteit van doxorubicine vergroten en in mensen de doxo-spiegel verhogen. Verapamil kan kinetiek epirubicine wijzigen en mogelijk myelotoxiciteit vergroten.

SPC's:

DaunoXome: daunorubicine is substraat van CYP3A4 en P-gp, dus in theorie interactie met remmers zoals proteaseremmers en NNRTI's mogelijk. Calciumantagonisten niet genoemd.

Myocet (doxorubicine liposomaal): geen specifieke studies gedaan, maar mogelijk toename spiegel doxo en metaboliet doxorubicinol met een P-gp-remmers zoals verapamil, ciclosporine.

Doxorubicine generiek, Farmorubicine: middelen die CYP remmen, zoals cimetidine kunnen metabolisme remmen. Calciumantagonisten niet genoemd.

Cerubidine, Caelyx, Mitoxantrone, Zavedos: calciumantagonisten niet genoemd.

Isoptin, Tildiem: --

IDIS/PubMed: doxo/dauno/epi/mitox/idarub + vera/dil -

→ Werkgroep Interacties Oncologische middelen: daunorubicine, idarubicine en mitoxantron niet koppelen (substraten gaan op basis van bewijs, niet op analogie). Het mechanisme is zo wie zo onduidelijk.

Omgekeerd effect op verapamil: zie interactie 7676.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	ja	nee	7 mei 2008