

Fenytoïne + Remmers	MFB 424
----------------------------	----------------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Zie de aparte onderdelen			

Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	13 oktober 2022

Fenytoïne + Fluconazol/Omeprazol	A
---	----------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Howitt KM. Med J Aust 1989;151:603-4.	fenytoïne + fluconazol	misselijkheid, dubbelzien, duizeligheid, nystagmus, hyperreflexie, toename spiegel fenytoïne van 26 µmol/l naar 148 µmol/l 7 dagen na start fluconazol.	1C
Mitchell AS. BMJ 1989;298:1315. + correctie BMJ 1989;299:326.	fenytoïne + fluconazol	duizeligheid, ataxie, nystagmus binnen 2 dagen na start fluconazol 400 mg/dag; spiegel fenytoïne 140 µmol/l	1C
Cadle RM. Ann Pharmacother 1994;28:191-5.	fenytoïne + fluconazol	- ataxie, duizelig, misselijk, braken, buikpijn, slecht zien na 2 maanden combinatie met fluconazol; spiegel fenytoïne 202 µmol/l (normaal 40-80).	1C
		- duizeligheid, zwakte, dubbel zien en onduidelijke spraak 6 dagen na start fluconazol; toename fenytoïne spiegel van 35 naar 95 µmol/l	1C
Blum RA. Clin Pharmacol Ther 1991;49:420-5.	fenytoïne + fluconazol	toename AUC (0-24 uur) van 124 naar 217 µg.h/ml (+75%) en Cmin van 2.65 naar 6.05 µg/ml (+128%)	3A
Touchette MA. Br J Clin Pharmacol 1992;34:75-8.	fenytoïne + fluconazol	1-malig fenytoïne: toename AUC (0-48 uur) van 146 naar 195 µg.h/ml en serumspiegel van 1.72 naar 3.99 µg/ml	3A
Gugler R. Gastroenterology 1985;89:1235-41.	fenytoïne + omeprazol	1-malig fenytoïne na omeprazol 40 mg/dag 7 dagen: toename t1/2 van 20.7 naar 26.3 uur, afname klaring van 25.1 naar 21.4 ml/kg.uur	3A
Prichard PJ. Br J Clin Pharmacol 1987;24:543-5.	fenytoïne + omeprazol	1-malig fenytoïne na omeprazol 40 mg/dag 9 dagen: toename AUC van 121.6 naar 151.4 µg.h/ml. Toename Cmax (van 3.8 naar 4.49 µg/ml) en t1/2 (van 18 naar 26 uur) niet significant.	3A
Anoniem. GeBu Prikbord 1996;30:85-6.	fenytoïne + omeprazol	intoxicatie binnen 5 dagen na start omeprazol 40 mg/dag, fenytoïnespiegel 62.6 mg/l. → Projectgroep: startspiegel onbekend; 62.6 mg/l is hoog! Omeprazol remt CYP2C19, fenytoïne is substraat van CYP2C19, CYP2C9 (hoofdroute) en CYP3A4. De mensen met een defect op polymorfisme vang je niet in een studie. Navraagdbij Lareb: geen extra data on file bij Lareb.	1C
SPC Nexium	fenytoïne + esomeprazol	toename dalspiegel fenytoïne met 13%; controleer bij aanvang/staken. Pas op bij 'on-demand' gebruik.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Diflucan, Losec		spiegel fenytoïne controleren en evt dosis aanpassen
Andersson T. Ther Drug Monit 1990;12:329-33.	fenytoïne + omeprazol	20 mg omeprazol per dag had geen invloed op steady-state spiegel fenytoïne en urinaire excretie.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 2-12-2019: bij fluconazol 150 mg 1-malig of 150 mg 1x per week is geen actie nodig.
Hansten top 100: fluconazol 100 mg/dag geeft weinig CYP3A4-remming; bij 200-400 mg/dag is dit meer.

Stockley (fluconazol): established and clinically important.

Stockley (omeprezol): Information is very limited.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	13 oktober 2022

Fenytöine + Disulfiram/Fenylbutazon/Isoniazide

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Svendsen TL. Eur J Clin Pharmacol 1976;09:439-41.	fenytoïne + disulfiram	toename t1/2 fenytoïne van 11 naar 19 uur; afname metabole klaring van 51.2 naar 33.9 ml/min	3A
Taylor JW. Am J Hosp Pharm 1981;38:93-5.	fenytoïne + disulfiram	instabiel, ataxie, nystagmus; toename spiegel fenytoïne van 13 naar 39.5 mg/l, 3 weken na start disulfiram.	1C
Andreasen PB. Acta Med Scand 1973;193:561-4.	fenytoïne + fenylbutazon	toename t1/2 fenytoïne van 13.7 naar 22 uur (5 dagen fenylbuta)	3A
Neuvonen PJ. Eur J Clin Pharmacol 1979;15:263-8.	fenytoïne + fenylbutazon	afname serumspiegel totaal fenytoïne van 12.4 naar 10.2 mg/l na 3 dagen fenylbutazon; toename serumspiegel vrij fenyl van 1.7 naar 2.7 mg/l na 1 week fenylbutazon. - bij 1 patiënt intoxicatie: misselijk, duizelig, nervositeit; spiegel totaal fenytoïne 21.8 en vrij fenyl 3.4 mg/l.	3A 3C
Miller RR. Chest 1979;75:356-8.	fenytoïne + isoniazide	bijwerkingen op CNS (desoriëntatie, ataxie, nystagmus, dysartrie) bij 6 van 22 patiënten (27%) op combinatie tegenover 30 van 1093 patiënten (3%) op alleen fenytoïne	3C
Witmer DR. Drug Intell Clin Pharm 1984;18:483-6.	fenytoïne + isoniazide	ataxie, nystagmus, 3 weken na start isoniazide + rifampicine. Toename fenylspiegel van 16 naar 25 mg/l.	1C
Sandyk R. S Afr Med J 1982;61:382.	fenytoïne + isoniazide	desoriëntatie, ataxie, nystagmus, spraakprobleem 2 weken na start fenytoïne; fenytoïne-spiegel 113 mmol/l (normaal 40-70).	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Antabus	disulfiram	toename effect fenytoïne
SPC Butazolidin	fenylbutazon	afbraak fenytoïne geremd, kans op fenytoïne intoxicatie
SPC Isoniazide	isoniazide	verhoogt plasmaspiegel fenytoïne, evt aanpassen dosis

Opmerkingen

Stockley (disulfiram): established, moderately well documented, clinically important and potentially serious.

Stockley (fenylbutazon): established, documentation very limited.

Stockley (isoniazide): well-documented, well-established, clinically important and potentially serious.

Chlooramfenicol: niet meer systemisch, gegevens verwijderd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Fenytöine + Fluoxetine/Fluvoxamine

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Woods DJ. N Z Med J 1994;107:19.	fenytöine + fluoxetine	↑ fenytöinespiegel van 18 naar 26,5 mg/l, 4 dagen na start fluoxetine. Na 13 dagen tremor, hoofdpijn, verstoorde waarneming, abnormaal denken en verhoogde epilepsie activiteit, fenytöinespiegel 30 mg/l. 5 dagen na staken fluoxetine is de fenytöinespiegel 28 mg/l en na 12 dagen 22 mg/l.	1C
Jalil P. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992;55:412-3.	fenytöine + fluoxetine	- ataxie, vertigo, diplopie, bewustzijnsverandering, nystagmus, visuele hallucinatie, toename fenytöine-spiegel van 15 naar 35 µg/ml, 5 dagen na start fluoxetine. Patiënt gebruikte 2 maanden 300 mg fenytöine. - braken, problemen met opstaan en zitten, vertigo, ataxie, nystagmus, toename fenytöinespiegel van 11.5 naar 47 µg/ml, 10 dagen na start fluoxetine. Herstel symptomen 3 weken na staken. Patiënt gebruikte 1 jaar 400 mg fenytöine.	1C 1C
Shader RI. J Clin Psychopharmacol 1994;14:375-6.	fenytöine + fluoxetine	Editorial - op verzoek van FDA beschrijft Eli Lilly 23 casussen van interactie (intoxicatie). '5 keer is rechallenge gedaan'. De meldingen zijn incompleet.	1C
Mamiya K. Ther Drug Monit. 2001;23:75-7.	fenytöine + fluvoxamine	ataxie, 4 weken na start fluvoxamine ivm depressieve klachten, bij vrouw (45) op fenytöine 300 mg/dag met spiegel 16.6 µg/ml. Hierop fenytöine verlaagd naar 275 mg/dag en fluvoxamine verhoogd naar 75 mg/dag. Fenytöine spiegel bleek 49.1 µg/ml te zijn, toen fenytöine verder verlaagd naar 200 mg/dag en fluvoxamine gestaakt. Hierop verdwenen verschijnselen intoxicatie en 2 weken na staken fluvoxamine was fenytöinespiegel 24.7 µg/ml. Genotype patiënt CYP2C9*1/*1 en 2C19*1/ *1 (=EM).	2C

Overig	Stof	Effect
Feldman D. J Pharm Clin 1995;14:296-7. <i>niet in bezit GIC</i>	fenytöine + fluvoxamine	toxiciteit fenytöine (spiegel 48 µg/ml) bij vrouw (86) 10 dagen na start fluvoxamine 100-200 mg/dag. Vrouw was echter pas 2 dagen voor start fluvoxamine begonnen met fenytöine en de fenytöinespiegel was niet eerder bepaald. Fluvoxamine en fenytöine beiden gestopt. Herstel fenytöine zonder problemen, maar dosering fenytöine bij aanvang en na herstart niet bekend. → WG IA: niet onderbouwend, te weinig gegevens om te beoordelen of hier sprake was van een interactie of een te hoge startdosis fenytöine.
SPC Prozac	fenytöine + fluoxetine	veranderingen in plasmaspiegel waargenomen voor fenytöine
SPC Fevarin	fenytöine + fluvoxamine	fluvoxamine is een sterke remmer van CYP1A2 en CYP2C19. CYP2C9, CYP 2D6 en CYP3A4 worden in mindere mate geremd. Bij combinatie met o.a. fenytöine: monitor plasmaconcentraties, effecten of bijwerkingen van fenytöine en dosering verlagen indien noodzakelijk.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 13-10-2022: + fluvoxamine.

Stockley (fluoxetine): 'interaction appears to be established.'

Stockley (fluvoxamine): to be on the safe side the phenytoin concentration should be monitored when fluvoxamine is first added to treatment with phenytoin so that any patient affected can be quickly identified.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Mølholm J. Epilepsia 1968;9:17-22. Alleen abstract beschikbaar	fenytoïne + sultiam	The administration of sulthiame in doses of 200–800 mg daily to patients receiving diphenylhydantoin caused a rise in serum diphenylhydantoin after 1 week of combined treatment. In the doses mentioned above sulthiame increases the half-life in the blood of injected radioactive diphenylhydantoin. Sulthiame apparently inhibits the metabolism of diphenylhydantoin in the liver, but it has not yet been possible to elucidate the mode of this inhibition.
--	------------------------	---

Opmerkingen

Stockley (felbamaat): 'established interactions, but the changes are only moderate'. Incidentie groot voor felbamaat (3 van 4 patienten).

Stockley (sultiam): A reasonably well-documented, established and clinically important interaction. The incidence seems to be high. → GIC: vooral gebaseerd op Olesen 1969.

WFG 29 januari 2013: meestal monitor je fenytoïnespiegel na 7-10 dagen, zie protocol NVZA. De literatuur is gedateerd, maar voor een kinetische studie is dat niet zo van belang, als de statistiek maar goed is.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		