

# Itraconazol + Fenytoïne

M508A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tucker RM. Clin Infect Dis 1992;14:165-74.	itra + fenytoïne idem + carbamazepine itra + fenytoïne	itra + feny - 2 patiënten: progressie schimmelinfectie itra + feny + carbamazepine - 1 patiënt: progressie schimmelinfectie itra + feny - 1 patiënt: aanvankelijk reactie, maar relaps schimmelinfectie 2 maanden na staken itra.	1D
Hay RJ. Br J Dermatol 1988;119:359-66.	itra + fenytoïne fenobarbital	3 patiënten behandeld met fenobarbital en fenytoïne reageren niet op behandeling itraconazol, bij 2 van hen bleken spiegels subtherapeutisch	1D
Ducharme MP. Clin Pharmacol Ther 1995;58:617-24.	itra + fenytoïne	- 16 vrijwilligers: itraconazol 200 mg 1-malig voor en na 15 dagen fenytoïne 300 mg 1dd: afname AUC itraconazol van 3203 naar 224 ng.h/ml (>90%), afname Cmax itraconazol van 215 naar 37 ng/ml en afname t1/2 van 22.3 naar 3.8 uur; vergelijkbaar effect op metaboliet hydroxyitraconazol; 2 vrijw. vielen uit door bijwerkingen en 1 door slechte compliance. - 16 vrijwilligers: fenytoïne 300 mg 1-malig voor en na 10 dagen itraconazol 200 mg 1dd: toename AUC fenytoïne van 143.8 naar 158.7 µg.h/ml (10,3%), Cmax en metabolisme gelijk. 1 vrijw. viel af door bijw.	3D

Overig	Stof	Effect
SPC Trisporal iv	itraconazol	biologische beschikbaarheid werd dusdanig verlaagd door fenytoïne, rifampicine en rifabutine dat de werkzaamheid in grote mate verminderd zou kunnen zijn. Daarom ontraden. Over andere inductoren, zoals carbamazepine, fenobarbital en isoniazide zijn geen gegevens beschikbaar, maar met een soortgelijk effect moet rekening worden gehouden. Tel med. fabrikant Janssen-Cilag: deze informatie is op basis van theorie overgenomen van Trisporal oraal; er is alleen onderzoek gedaan bij itraconazol oraal. Er is alleen onderzoek gedaan met rifampicine, rifabutine en fenytoïne. In het deel IB zijn op basis van analogie de interacties met carbamazepine, fenobarbital en isoniazide opgenomen.

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties 5-10-23: afname azol = ernstscore D (in verleden ook wel als A gescoord, soms als D).

Hansten: Usually avoid.

Stockley: "established, clinically important and its incidence appears to be high." Anderson is "the small rise in serum phenytoin levels caused by itraconazole unlikely to be clinically important."

Projectgroep 2003: na discussie over iv itraconazol is besloten deze toch te handhaven. Theorie was dat het voor iv niet zou gelden omdat maar een klein deel de lever passeert. De vraag is of het alleen om Cmax gaat of om de totale spiegel; de Cmax is gelijk bij iv maar wordt sneller afgebroken. De internist heeft een en ander nagevraagd bij deskundige Dr. B-J Kulberg (Radboud ziekenhuis): "Een daling van de AUC itraconazol is van belang, dus zowel de Cmax als de halfwaardetijd. Bij intraveneuze injectie mag je veronderstellen dat de Cmax niet is veranderd, maar de halfwaardetijd wel (van 22 naar 4 uur). Dit zal zich vertalen in een verminderde werkzaamheid bij eenmaaldaagse toepassing. Als zodanig lijkt de interactie dus ook bij intraveneuze toepassing van belang."

Projectgroep: bij ernstige infectie zou fluconazol wel alternatief kunnen zijn, maar monitor fenytoïnespiegel want fluconazol kan deze verhogen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	4 februari 2003

# Ketoconazol + Fenytoïne

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Brass C. Antimicrob Agents Chemother 1982;21:151-8.	ketoconazol + fenytoïne	terugval coccidioïdomeningitis na start fenytoïne 300 mg per dag, werd behandeld met 400 mg ketoconazol; dosis keto verhoogd naar 600 en 1200 mg, plasma-spiegels blijven laag vergeleken met andere patiënten met 400 of 600 mg keto.	1-2D
Tucker RM. Clin Infect Dis 1992;14:165-74.	ketoconazol + fenytoïne	progressie van coccidioïdomycose bij 400 mg/dag keto + 300 mg/dag fenytoïne	1D
Hay RJ. Br J Dermatol 1988;119:359-66.	ketoconazol + fenytoïne	onychomycose reageert niet op behandeling ketoconazol bij comedatie met fenobarbital	1D

Overig	Stof	Effect
Touchette MA. Br J Clin Pharmacol. 1992;34:75-8.	fenytoïne + ketoconazol	ketoconazol 200 mg 2dd had geen effect op AUC fenytoïne bij 9 vrijwilligers. Stockley pag. 155: information appearstobelimitedto these reports but be alert for any signs of a reduced antifungal response. Mechanism: not established, but induction is a likely explanation.
Ann Pharmacother 1998;32:919.	fenytoïne + ketoconazol	(review): ketoconazol heeft hoge mate van eiwitbinding, hierdoor is er theoretisch een kans dat er meer fenytoïne vrij komt. Projectgroep: in de tekst van de G-standaard opmerking "Anderzijds zou de fenytoïnespiegel verhoogd kunnen worden door ketoconazol!" verwijderen.

## Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	4 februari 2003