

Theofylline + CYP1A2-remmers

MFB 529A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Karki SD. DICP 1990;24:595-6.	theofylline + ciprofloxacin	epileptisch insult binnen 1 dag na start ciproflox; toename theo-spiegel van 9.8 naar > 20 µg/ml	1D
Prince RA. J Clin Pharmacol 1989;29:650-4.	theofylline + ciprofloxacin norfloxacin	-cipro: afname klaring theo van 0.044 naar 0.033 l/kg/h, toename t1/2 van 7.5 naar 10.6 uur; -norflo: afname klaring theo van 0.044 naar 0.038 l/kg/h, toename t1/2 van 7.5 naar 9.2 uur; 'Klein, individueel wisselend effect, maar soms >25%'	3A 3A
Grasela TH Jr. Arch Intern Med 1992;152:617-21. + Green L. JAMA 1989;262:2383.	theofylline + ciprofloxacin norfloxacin	FDA-review - cipro: insulten bij 14 van 39 patienten, 1x dood; toename theo-spiegel gem. 114% (range 32-308%) - norflo: insulten bij 3 van 9 patienten, 1x dood; toename theofyllinespiegel gem. 103% (64-171%) → GIC: data norfloxacin komen van Green 1989.	2F 2F
Bader MB. Chest 1992;101:883-4.	theofylline + ciprofloxacin	grand mal insult bij theo-spiegel 18 mcg/ml; jaar later pos. rechallenge: status epilepticus bij spiegel 10.8 µg/ml + dood Projectgroep: epileptogeen effect beide middelen	2F
Raof S. Am J Med 1987;82:115-8.	theofylline + ciprofloxacin	toename theofyllinespiegel van 7.8 naar 14.6 µg/ml bij 33 patiënten; toename theo-spiegel sterker bij ouderen en COPD-patiënten.	3A
Wijnands WJ. Br J Clin Pharmacol 1986;22:677-83.	theofylline + ciprofloxacin	toename AUC theo; afname totale klaring theo 30%, renale klaring onveranderd	3A
Paidipaty B. Crit Care Med 1990;18:685-6. (letter to editor)	theofylline + ciprofloxacin	onaanspreekbaar, hypotensie, ademstilstand en intubatie nodig, 4 dagen na start ciprofloxacin 500 mg 2dd bij vrouw (76) op theofylline; . theo-spiegel van 16.6-18.6 µg/ml naar 31 µg/ml. Na enkele uren overlijden door refractaire hypotensie. Auteurs: vrouw was in ziekenhuis vanwege heupchirurgie, ze kreeg daarbij warfarine. Nierfunctie normaal.	1F
Bem JL. BMJ 1988;296:1131. (letter to editor)	theofylline + ciprofloxacin	8 meldingen van symptomen gebaseerd op klinische verschijnselen of labwaarden, ontvangen door Committee on Safety of Medicines: symptomen traden op 1-4 dagen na start ciprofloxacin. In 1 geval (oudere vrouw) overlijden, toxische spiegel theo bij normale dosis.	1D
Niki Y. Chest 1987;92:663-9.	theofylline + ciprofloxacin norfloxacin pipemidinezuur	- ciprofloxacin: toename AUC (79 naar 101 µg.h/ml) en Cmax (8.9 naar 11 µg/ml); 'effect slightly'; - norfloxacin: toename AUC (76 naar 84 µg.h/ml) en Cmax (8.8 naar 10 µg/ml); 'little effect'; - pipemidinezuur: toename AUC (79 naar 141 µg.h/ml) en Cmax (8.8 naar 15 µg/ml); misselijkheid bij 1 van 5 vrijw.; 'remarkable effect op kinetiek'	3A 3A 3B
Ho G. Clin Pharmacol Ther 1988;44:35-8.	theofylline + norfloxacin	toename AUC theofylline van 96 naar 112 mg.h/l (gem. 16.6%); afname klaring gem. 10% (range 4.6- 28.6%)	3A

Overig	Stof	Effect
Staib AH. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1989;27:289-3. <i>alleen abstract in bezit</i>	theofylline + pipemidinezuur	toename t1/2 theofylline van 5.7 naar 10.8 uur.
Maesen FPV. Lancet 1984;ii:530.	theofylline + ciprofloxacin	hallucinaties (= bijwerking van ciprofloxacin) bij 1 van 32 patienten, normale theo-spiegel; ref. telt niet mee;

Opmerkingen

WFG 14-7-2015: je bent te laat als je wacht tot de patient zich meldt bij symptomen; je moet sowieso monitoren (bovendien heeft theofyline kleine therapeutische breedte). Advies: bij voorkeur combinatie vermijden of theofyline onderbreken tijdens de antibioticumkuur. Als dit niet kan, monitor de theofyllinespiegel binnen enkele dagen (3x t_{1/2}??). Vertel patiënt over mogelijke verschijnselen (maagklachten, hartkloppingen, convulsies, agitatie en tremor) en in dat geval contact opnemen met de arts.

Voor verschijnselen theofyline-intoxicatie, toxicologie.org volgen.

Projectgroep 24-9-02: hier geen typische theofyline-effecten, dus geen standaard 'D' maar andere effecten namelijk ernstige insulden (dus ernstiger dan theofyline+remmers);

Voor ciprofloxacin en pefloxacin is er farmacokinetische interactie. In incidentele gevallen zijn er ook voor norfloxacin insulden beschreven. Er lijkt ook sprake te zijn van een farmacodynamisch effect.

Stockley: voor ciprofloxacin well documented, well established and of clinical importance. Voor andere chinolonen minder data. Voor norfloxacin zijn ook grote toenames theofyline gezien.

Enoxacin: niet in de handel in Nederland.

Pefloxacin: registratie doorgehaald.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	14 juli 2015

Theofylline + Fluvoxamine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rasmussen BB. Ther Drug Monit 1997;19:56-62.	theofylline + fluvoxamine	afname klaring van 80 naar 24 ml/min, toename t1/2 van 6.6 naar 22 uur na gebruik van fluvoxamine 100 mg/dag 4 dagen	3A
van den Brekel AM. CMAJ 1994;151:1289-90.	theofylline + fluvoxamine	theo-intoxicatie (misselijk, insult, tachycardie) 2 dagen na start fluvox; toename theo-spiegel tot 197 mmol/l	1D
Diot P. Therapie 1991;46:170-1.	theofylline + fluvoxamine	theo-intoxicatie (misselijk, tachycardie, aritmie) 7 dagen na start Floxyfral 100 mg/dag; theo- spiegel +/- 40 mg/l)	1D

Overig	Stof	Effect
Rasmussen BB. Br J Clin Pharmacol 1995;39:151-9.	theofylline + fluvoxamine	fluvoxamine remt als enige SSRI CYP1A2 en remt theofylline-biotransformatie

Opmerkingen

Stockley: voor fluvoxamine established and of clinical importance.

Hansten: USUALLY AVOID. Fluvoxamine is sterke remmer van CYP1A2.

Projectgroep: citalopram, fluoxetine: geen interactie, zie Theofylline + Diverse stoffen (Nee/Nee).

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Theofylline + Deferasirox

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Exjade EPAR: geen extra informatie	theofylline + deferasiox	toename AUC theofylline 84%, geen toename Cmax. Regime: deferasiox 30 mg/kg/dag herhaald, theofylline 120 mg 1-malig; gezonde vrijwilligers. Bij chronische dosering theofylline wordt toename Cmax verwacht. Combinatie afgeraden. Indien toch gebruikt controle theofyllineconcentratie en eventueel verlaging dosering theofylline nodig.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Exjade	CYP1A2- substraten + deferasiox	interactie met andere CYP1A2-substraten mogelijk. Stoffen hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP1A2 en kleine therapeutische index (bijv. clozapine, tizanidine) zelfde advies als theofylline.

Opmerkingen

WFG 12-5-2015: de combinatie hoeft niet te worden ontraden, de interactie is goed te hanteren door de theofylline dosering te halveren (pragmatisch, omdat de klaring halveert) of het dosisinterval te verdubbelen en te monitoren. GIC: maar bij nader inzien is dit niet werkbaar. Theofylline oraal: mga, in 1-2 doses, hoe moet je dan interval verlengen? Theo rectaal/iv geeft IM geen frequentie. Dus geen apart advies voor deferasiox gemaakt.

PubMed: ook gezocht op andere CYP1A2 substraten met kleine therapeutische breedte: clozapine, tizanidine.
Hansten en Stockley: niets
Geen informatie in SPC Theolair.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 mei 2015

Theofylline + Mexiletine

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Katz A. Int J Cardiol 1987;17:227-8. Letter to Editor	theofylline + mexiletine	↑theofyllinespiegel 1.6x en gastro-intestinale klachten, 2 weken na start mexiletine 200 mg 3dd bij man (74) sinds 2 jaar op theofylline 300 mg 2dd. Klachten verdwenen na verlagen theofylline naar 100 mg 2dd. 2 weken later ↓theofyllinespiegel van 25→14 µg/ml.	1D
Loi C-M. Clin Pharmacol Ther 1991;49:571-80.	theofylline + mexiletine	↓theofyllineklaring met 47% bij vrouwen (n=8), resp. 40% bij mannen (n=7), ↑t _{1/2} 96% (7.4 →14.5 uur) resp. 71% (8.7 →14.9 uur) Regime: mexiletine 200 mg 3dd gedurende 7 dagen, theofylline i.v. 5 mg/kg at baseline en na 5 dagen mexiletine	3A
Ellison MJ. Am J Emerg Med 1992;10:506-8. doi: 10.1016/0735-6757(92)90078-c.	theofylline + mexiletine	misselijkheid en braken, 1 dag na start mexiletine en procaïnamide bij man (57) op theofylline 300 mg 3dd (laatste theofyllinespiegel 1 maand eerder 13.5 µg/ml); mexiletine gestopt, geen klachten meer; na 10 dagen mexiletine herstart, na 2 dagen weer gastro-intestinale klachten. Na weer 4 dagen theofyllinespiegel 41.8 µg/ml (↑ 3.1x).	1D
Stoysich AM. J Clin Pharmacol 1991;31:354-7.	theofylline + mexiletine	↑ AUC (0-24) theofylline 1.6x, ook ↑ t _{1/2} en C _{max} ; 4 personen hadden bijwerkingen bij alleen theofylline (4x licht) 10 personen hadden bijwerkingen bij combinatie (4x ernstig, 1x matig, 5x licht) Regime: theofylline sustained release 200 mg 2 dd gedurende 5 dagen, wash-out minimaal 7 dagen, theofylline + mexiletine 150 mg 3 dd gedurende 5 dagen; 15 gezonde personen.	3B
Stanley R. Am J Med 1989;86:733-4. doi: 10.1016/0002-9343(89)90463-4. Letter to Editor	theofylline + mexiletine	misselijkheid en maagklachten en ↑ theofyllinespiegel na start mexiletine (dag 1: 200 mg 2 dd, dag 2: 200 mg 3 dd) bij man (74) op theofylline 300 mg 2 dd. Mexiletine verlaagd naar 150 mg 3 dd, daarop verdwenen gastro-intestinale klachten. Theofyllinespiegel steeg 1.9x. Na verlagen theofylline naar 150 mg 2 dd ↓spiegel naar 22→9 µg/ml. Co-medicatie: furosemide, amiodaron, nifedipine, isosorbidedinitraat, prednison.	1D
Kessler KM. Am Heart J 1989;11:964-6. doi: 10.1016/0002-8703(89)90637-6.	theofylline + mexiletine	↑theofyllinespiegel 2.5x 2 dagen na start mexiletine 200 mg 3dd bij man (55) op theofylline 400 mg 3 dd. Theofylline en mexiletine gestaakt, herstart beide middelen met halvering dosis theofylline (200 mg 3 dd) gaf lagere spiegel van 7.4-11.4 µg/ml. Co-medicatie: ibuprofen, beclomethason, prednison.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Namuscla	theofylline + mexiletine	mexiletine remt CYP1A2; let op bij CYP1A2-substraten met kleine therapeutische breedte, zoals theofylline. Advies: controleer de bloedconcentraties van het CYP1A2-substraat, vooral wanneer de mexiletinedosis wordt gewijzigd. Overweeg dosisaanpassing van het CYP1A2-substraat.
Inafuku M. J Cardiol 1992;22:227-33. niet in bezit GIC	theofylline + mexiletine	↑ theofyllinespiegel en ↓ klaring na combinatie met mexiletine bij 3 patiënten met astma: patiënt 1: ↑spiegel 1.8x, afname Cl met 46%. patiënt 2: ↑spiegel 1.9x, afname Cl met 47%. patiënt 3: ↑spiegel 1.5x, afname Cl met 35%. Theofylline dosering verlaagd, daarop daalde spiegel en verdwenen gastro-intestinale klachten. Regime: patiënten op theofylline kregen mexiletine 200-300 mg/dag oraal.

Hurwitz A. Clin Pharmacol Ther 1991;50:299-307. niet in bezit GIC	theofylline + mexiletine	↑ theofylline C _{min} 1.7x en AUC(0-12) 1.7x en ↓Cl met 43%; afname beide N-demethylated metabolieten met 60%; theofyllinespiegels keerden terug naar oude niveau na staken mexiletine. Regime: theofylline sustained release 300 mg 2 dd op dag 1 t/m 9, op dag 6 en 7 mexiletine 200 mg elke 8 uur 5 dose, 8 gezonde personen.
Ueno K. DICP 1990;24:471-2. niet in bezit GIC	theofylline + mexiletine	3 patiënten met astma op theofylline kregen mexiletine: enkele dagen daarna namen theofyllinespiegels met factor 2 toe. Bij 1 patiënt nam theofyllinespiegel 2.6x toe, deze patiënt ontwikkelde misselijkheid en anorexie.

Opmerkingen

Stockley: interaction established and of clinical importance. Monitor theofylline levels and reduce the theofylline dose as necessary to prevent the development of toxicity.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	7 februari 2022