

Rifabutine + CYP3A4-remmers

M 697

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
zie aparte onderdelen			

Overig	Stof	Effect
SPC Mycobutin	Rifabutine	induceert 3A4.

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	2 december 2019

Rifabutine + Voriconazol

A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC VFend, Mycobutin	voriconazol + rifabutine	rifabutine 300 mg/dag: - voriconazol Cmax ↓69%, AUC↓78% rifabutine 300 mg/dag + vori 350 mg 2dd; in vergelijking met vori 200 mg 2dd: - voriconazol Cmax ↓4%, AUC↓32% rifabutine 300 mg/dag + vori 400 mg 2dd: - rifabutine Cmax ↑195%, AUC↑331% - in vergelijking met vori 200 mg 2dd: voriconazol Cmax ↑104%, AUC↑87%	2A
Schwiesow JN. Pharmacotherapy 2008;28:1076-80.	voriconazol + rifabutine	vrouw (30) met pulmonary disease associated with Mycobacterium xenopi and Aspergillus fumigatus op o.a. rifabutine 150 mg/dag, start voriconazol: te lage Cmin (0.2 ug/ml) op dag 21; voriconazol verhoogd 300 mg van 2dd naar 3dd, waarna Cmin 0.7 ug/ml en verbetering clinical outcome.	1D?

Overig	Stof	Effect
SPC VFend	voriconazol + rifabutine	vermijden, anders dosering voriconazol verhogen naar i.v. 5 mg/kg 2dd , of oraal van 200 naar 350 mg 2dd (van 100 mg naar 200 mg 2dd patiënten lichter dan 40 kg). Controle van volledige bloedceltelling en van bijwerkingen van rifabutine (bijv. uveïtis) wordt aanbevolen. Voriconazol: krachtiger remmer CYP3A4, 2C9 en 2C19, en substraat CYP3A4, 2C9 en 2C19. <i>In vivo</i> studies toonden dat CYP2C19 in belangrijke mate betrokken is bij t metabolisme.

Opmerkingen

PubMed juni 2017: Schwiesow 2008, verder niet.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Rifabutine + Posaconazol

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC+EPAR Noxafil, SPC Mycobutin	rifabutine + posaconazol	rifabutine 300 mg 1dd: - ↓posaconazol Cmax met 57% en AUC met 51%; verdubbeling van de klaring; - ↑rifabutine Cmax 1.3x en AUC 1.7x; afname CI/F met 40%. EPAR Noxafil: 3 patiënten staakten studie vanwege leukopenie, waarvan 2 na de combinatie en 1 na rifabutine maar vóór posaconazol WFG: leukopenie is niet zo schokkend, leg deze langs de glijdende schaal a la NCI-CTC*. Aangezien de EPAR geen getallen voor de leukopenie geeft, heeft deze vergelijking geen zin. Lager gescoord dan de voorgestelde D, dan maar C. * National Cancer Institute's Common Toxicity Criteria	2A
			2C
Krishna G. Curr Med Res Opin 2007;23:545-52.	rifabutine + posaconazol	- ↓posaconazol Cmax met 43% (766→428 ng/ml en AUCtau met 49% (12629→6389 ng*h/ml) - ↑rifabutine Cmax 1.3x en AUCtau 1.7x In de combinatiegroep stopten 4 van 12 vrijwilligers vanwege bijwerkingen: leukopenie (3x); dizziness, headache, and fever (3x). Regime: 1) posaconazol 200mg 1dd 10 dagen; of 2) rifabutine 300mg 1dd 17 dagen icm posaconazol 200mg 1dd 10 dagen (posa gegeven na bereiken rifabutine steady-state; 12 vrijwilligers per groep.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Noxafil, Mycobutin	posaconazol + rifabutine	combinatie met rifabutine en gelijkaardige inductoren (bijv. rifampicine) dient te worden vermeden tenzij het voordeel voor de patiënt opweegt tegen het risico. Bij combi: controle volledige bloedcelltellingen en van bijwerkingen met verhoogde rifabutinespiegels (bijv. uveïtis) aanbevolen.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 11-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers (posa was al gekoppeld).

PubMed juni 2017: Krishna 2007, verder niet.

WFG 7-2-06: posaconazol toevoegen. Gedaan per bestand maart 2006.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A	Ja	

Rifabutine + Claritromycine/erytromycine

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Jordan MK. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2170-2.	rifabutine + fluconazol en/of claritromycine	10 aidspatiënten: rifabutine 300 mg 1dd 7 dagen, dan erbij fluconazol 200 mg 1dd 7 dagen of claritromycine 500 mg 1dd, dan alle drie: gegevens voor Rifabutine (AUC in ng.h/ml) R: Cmax 245 ng/ml - Cmin 53 - AUC 3.1 R+F: Cmax 469 ng/ml - Cmin 139 - AUC 5.5 R+C: Cmax 452 ng/ml - Cmin 141 - AUC 5.5 R+F+C: Cmax 610 ng/ml - Cmin 215 - AUC 7.9 toename AUC rifabutine 76% (door F of C) en 152% (door F+C)	3A
Hafner R. Antimicrob Agents Chemother 1998;42:631-9.	rifabutine + claritromycine	32 seropositieve vrijwilligers op claritromycine 500 mg 2dd en rifabutine 300 mg 1dd: - dag 1-42 R, dag 15-42 C erbij: toename AUC R 99%, toename AUC metaboliet 375%; - andersom dag 1-42 C, dag 15-42 R erbij: afname AUC C 44%, toename AUC metaboliet 57%; GI-bijwerkingen combinatie bij 66%; uveïtis niet gemeld. Grote intersubjectvariatie. Comedicatie fluconazol (8x) en ketoconazol (2x) had geen significante invloed. Auteurs: uveïtis is gemeld bij rifabutine 1800 mg of hoger in dose-escalating tolerance study. Voorlopige gegevens van een trial ondersteunen associatie uveititis en gebruik van de combinatie. Uveititis wordt doorgaans na 4 weken combinatie gemeld en lijkt infrequent bij rifabutinedoses t/m 300 mg/dag icm claritromycine.	A
Lowe SH. Neth J Med 1996;48:211-5.	rifabutine + claritromycine	- vrouw (45, aids) op rifabutine 600 mg/dag, claritro 1500 mg/dag en ethambutol 600 mg/dag. Uveïtis na 7.5 en 9 weken. Na allerlei complicaties alle medicatie gestaakt en weer herstart, behalve rifabutine. Dit werd maanden later herstart, 300 mg/dag, geen uveïtis. - vrouw (23, idiop. CD4+ T-lymfocytopenie) op rifabutine 600 mg/dag, claritro 2000 mg/dag en ethambutol 600 mg/dag. Uveïtis beide ogen na 4 en 13 weken. In week 16 is rifabutine vervangen door ciprofloxacin, uveïtis verdween zeer langzaam. - man (28, aids) op rifabutine 600 mg/dag, claritro 2000 mg/dag en ethambutol 600 mg/dag; na 4 maanden gestopt, geen uveïtis. 5 maanden later herstart rifabutine 300 mg/dag, claritromycine 1000 mg/dag en ethambutol 800 mg/dag. Uveïtis beide ogen in 10 dagen. Auteurs speculeren: uveïtis is dosisgerelateerde bijwerking van rifabutine	1-2D
Apseloff G. J Clin Pharmacol 1998;38:830-5.	rifabutine + claritromycine	6 vrijwilligers 10* dagen op rifabutine 300 mg/dag en claritromycine 500 mg 2dd VS 6 vrijwilligers op alleen rifabutine of alleen claritro: toename spiegel rifabutine > 400%, en van 25-O- desacetyl-rifabutine 3700% *Studie zou 14 dagen duren, na 10 dagen afgebroken wegens bijwerkingen: neutropenie (bij alle personen op de combinatie en 2 op alleen rifabutine), koorts, myalgie.	3A
SPC Mycobutin	rifabutine + claritromycine	afname claritromycine 50%, toename rifabutine AUC 1.8x	

Overig	Stof	Effect
SPC Mycobutin	rifabutine + claritromycine	claritromycine verhoogt rifabutinespiegel. Rifabutine kan uveïtis geven, risico hierop neemt mogelijk toe bij combinatie met claritromycine of andere macroliden. Bij combinatie controleren op uveïtis; bij uveïtis naar oogarts en rifabutine zo nodig tijdelijk staken.
Benson CA ea. J Infect Dis 2000;181:1289-97.	rifabutine + claritromycine	studie met 1178 aidspatiënten naar effectiviteit MAC-profylaxe van C, R, of C+R. C en C+R waren meer effectief als profylaxe dan alleen R; de combinatie gaf wel meer bijwerkingen.
Wallace RJ. J Infect Dis 1995;171:747-50.	rifabutine + claritromycine	studie - niet opgezet als ia-studie - met 5 patiënten met MAC: tegelijk claritro 500 mg 2dd + rifabutine 600 mg/dag: spiegel claritromycine 2 mcg/ml. Tevens 9 patiënten met MAC: 4 maanden claritromycine 500 mg 2dd, dan rifampicine 600 mg/dag erbij: afname spiegel claritromycine van 5.4 naar 0.7 mcg/ml. Beiden: weinig effect op 14-OH-metabool van claritromycine.
Shafran SD. N Engl J Med 1994;330:438-9.	rifabutine + claritromycine	studie met 59 aids-patiënten op rifabutine+claritro+ethambutol vs 60 aids-patiënten op rifampicine+ethambutol+ciprofloxacine+clofazimine. Uveïtis alleen in 1e groep gezien, bij 23 van 59 patiënten. Idem pseudogeele zucht, bij 13 van 59 patiënten. Dit ondersteunt associatie uveïtis en gebruik van rifabutine.
Griffith DE. Clin Infect Dis 1995;21:594-8.	rifabutine + claritromycine / azitromycine	studie met 15 aidspatiënten naar effectiviteit MAC-therapie met R 600 mg/dag + C 500 mg 2dd vs 11 patiënten met R 600 mg/dag + A 600 mg/dag (en ethambutol+streptomycine). Bij 58% was dosisaanpassing of staken R nodig; veel bijwerkingen oa bloedbeeld, GI, polyarthralgiesyndroom en anterior uveïtis. Uveïtis alleen gezien in aidspatiënten en dan bij combinatie met C. Advies: bij combinatie met een macrolide is de dosis rifabutine max. 300 mg/dag.
SPC Klacid, Erytrocin	rifabutine	rifabutine wordt niet genoemd.

Opmerkingen

Meerdere effecten mogelijk: toename toxiciteit rifabutine, afname spiegel CYP-remmer, of beide.

Rifabutine is substraat van CYP3A4 en induceert CYP3A4.

Claritromycine, erytromycine: krachtiger remmers CYP3A4 en P-gp, en substraat CYP3A4.

WFG 2006: krachtige CYP3A4-remmers lopen mee, dit zijn claritromycine, erytromycine, itraconazol, ketoconazol, ritonavir en voriconazol. Een overige 'niet-krachtige' CYP3A4-remmer loopt alleen mee bij CYP3A4-interacties als er daadwerkelijk onderbouwing voor is.

Hansten: AVOID! verhoogd risico toxiciteit rifabutine en verlies van effectiviteit claritromycine.

Stockley: limited information, but interaction appears to be established. Monitor bij combinatie op uveïtis en polyarthritis.

Azitromycine: niet koppelen.

Hafner R. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:1572-7: geen significante interactie.

Hansten, Stockley: niet genoemd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Als A		

Rifabutine + Fluconazol

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Jordan MK. Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2170-2.	rifabutine + fluconazol en/of claritromycine	10 aidspatiënten: R 300 mg 1dd 7 dagen, dan erbij F 200 mg 1dd 7 dagen of C 500 mg 1dd, dan R+F+C. Gegevens voor Rifabutine (AUC in ng.h/ml): R: Cmax 245 ng/ml, Cmin 53, AUC 3.1 R+F: Cmax 469 ng/ml, Cmin 139, AUC 5.5 R+C: Cmax 452 ng/ml, Cmin 141, AUC 5.5 R+F+C: Cmax 610 ng/ml, Cmin 215, AUC 7.9 toename AUC rifabutine 76% (door F of C) en 152% (door F+C)	3A
Trapnell CB. Ann Intern Med 1996;124:573-6.	rifabutine + fluconazol	12 aidspatiënten: F 200 mg/dag 14 dagen, dan erbij R 300 mg/dag 14 dagen, dan alleen R 300 mg/dag 14 dagen. Bij combinatie F+R: toename AUC rifabutine 82%, toename AUC equi-actieve 25-desacetyl-metabooliet 216%. Andersom geen effect van R op F.	3A
Fuller JD. N Engl J Med 1994;330:1315-6.	rifabutine + fluconazol	aidspatiënt (62): uveïtis 5 weken na start R 300 mg/dag + F 100 mg/dag (en DDI, cotrimoxazol, aciclovir, ranitidine); uiteindelijk R gestaakt. Auteurs: uveïtis is gemeld bij hogere doses R, niet bij 300 mg/dag; komt mogelijk door fluconazol?	1D

Overig	Stof	Effect
SPC Mycobutin, Diflucan	rifabutine + fluconazol	rifabutine kan uveïtis geven, risico neemt mogelijk toe bij combinatie met claritromycine/andere macroliden, ritonavir, itraconazol en/of fluconazol (en verwante stoffen). Bij combinatie controleren op uveïtis; bij uveïtis naar oogarts en rifabutine zo nodig tijdelijk staken.
Narang PK. N Engl J Med 1994;330:1316-7.	rifabutine + fluconazol	retrospectieve analyse van andere studie: profylactisch effect rifabutine stijgt door fluconazol.

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.

Meerdere effecten mogelijk, maar vooral toename toxiciteit rifabutine. Rifabutine is substraat van CYP3A4 en induceert CYP3A4. Fluconazol: remmer CYP3A4, 2C9 en 2C19; wordt in geringe mate gemetaboliseerd.

Stockley: an established interaction. De combinatie kan een voordeel hebben, maar vanwege het verhoogde risico op uveïtis zou de dosis rifabutine max. 300 mg/dag moeten zijn (volgens Committee on Safety of Medicines).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Rifabutine + Itra/ketoconazol

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Lefort A. Ann Intern Med 1996;125:939-40.	itraconazol	aidspatiënt (49) op R 300 mg/dag, start I 600 mg/dag gedurende 3 weken wegens Aspergilluspneumonie, daarna I 900 mg/dag: uveitis 1 week na verhoging dosis I; R gestaakt. Cmin I en metaboliet voldoende (516 en 645 ug/l). Cmin R en metaboliet waren hoger (153 en 50 ng/ml) dan normaal 24 uur na inname (<50 ng/ml).	1D
Smith JA. 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections 1995:77 poster 126.	itraconazol	aidspatiënten: itra 200 mg/dag 14 dagen, dan R 300 mg/dag 10 dagen, dan I+R 14 dagen: afname Cmax itra met 71% en AUC met 74%.	0A
SPC Trisporal	itraconazol	interactiestudies gedaan met rifampicine en rifabutine en fenytoïne: sterke afname biol. beschikbaarheid itraconazol en hydroxyitraconazol (80%), hetgeen tot onwerkzame bloedspiegels kan leiden. Daarom wordt combinatie ontraden.	1A
SPC Mycobutin	itraconazol	afname itraconazol Cmax en AUC 70-75%	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Mycobutin	rifabutine	rifabutine kan uveitis geven, risico neemt mogelijk toe bij combinatie met claritromycine/andere macroliden, ritonavir, itraconazol en/of fluconazol (en verwante stoffen). Bij combinatie controleren op uveitis; bij uveitis naar oogarts en rifabutine zo nodig tijdelijk staken.
SPC Nizoral	ketoconazol	inductoren verlagen significant de biologische beschikbaarheid van ketoconazol. Combinatie met rifabutine vermijden,

Opmerkingen

Meerdere effecten mogelijk: toename toxiciteit rifabutine, afname spiegel CYP-remmer, of beide.

Rifabutine is substraat van CYP3A4 en induceert CYP3A4.

Itraconazol, ketoconazol: krachtiger remmers CYP3A4 en P-gp, en substraat CYP3A4

Stockley (itraconazol): information is very limited, but be alert.

Fabrikant Nizoral: aanvullende informatie in de vorm van 2 in-vitro-studies, die niet over effect op ketoconazol gaan maar over metabolisme van rifabutine.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		