

Dapson + Rifabutine

M 1316A

PCP = pneumocystis pneumonie
MHG = methemoglobine

DDS-HA = dapsonhydroxylamine (toxische metaboliet)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Winter HR. Clin Pharmacol Ther 2004;76:579-87.	dapson + rifabutine	afname AUC dapson met 35% (van 47.6 naar 30.7 mg.h/l), toename orale klaring dapson 1.7x (van 2.19 naar 3.65 l/h), toename DDS-HA vormingsklaring 1.9x (van 0.66 naar 1.27 L/h), geen effect op AUC van DDS-HA. Regime: dapson 100 mg 1dd gedurende 2 weken, daarna icm met rifabutine 300 mg/dag gedurende 2 weken; 12 HIV patiënten. Auteurs: bij combinatie met rifabutinezoo nodig dapsondosering verhogen, blootstelling aan DDS-HA zal dan ook toenemen. Mechanisme: inductie CYP2C9 (mindere mate 2C8) door rifabutine. → GIC: Score 2 want studie niet gecontroleerd.	2A
Mirochnick M. Clin Pharmacol Ther 2001;70:24-32.	dapson + rifabutine	hogere klaring (Cl/F) dapson 1.5x, geen verschil in V/F bij dapson + rifabutine vs. dapson alleen. Regime: dapson 4 mg/kg 1x per week of 1-2 mg/kg/dag al dan niet icm rifabutine, dataset gebruikt; kinderen 1 mnd-13 jaar met HIV, PCP profylaxe nodig, intolerant voor sulfamethoxazol-trimetoprim. Primair studiedoel: vergelijken dapson wekelijks vs dapson dagelijks. Ook aantal kinderen geïncludeerd die rifabutine gebruikten. Auteurs: rifabutine geen invloed op V/F dus primair effect op hepatisch metabolisme van dapson. →GIC: dosering rifabutine niet vermeld en ook niet of dit dagelijks werd gebruikt.	2A
SPC Mycobutin	dapson + rifabutine	afname AUC dapson van 27-40%. Rifabutine (en actieve metaboliet 25-desacetylrifabutine) kan de activiteit van dapson verminderen, dit door enzyminductie van CYP3A. Regime: rifabutine 300 mg/dag + dapson 100 mg/dag; onderzoek bij HIV patiënten →GIC: waarschijnlijk studie Winter 2004, maar getallen wijken af.	1A

Opmerkingen

Hansten: noemt alleen interactie met rifampicine.

Stockley: interactie met rifampicine is vastgesteld, klinische relevantie onzeker. Rifabutine waarschijnlijk zelfde interactie, minder informatie beschikbaar. Bij combinatie met dapson zo nodig dosering dapson verhogen, dit kan blootstelling aan de toxische metaboliet DDS-HA vergroten.

PubMed: niets gevonden over interactie met andere inductoren van CYP2C9, 2C19, 3A4 of 2E1.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	24 november 2015

Dapson + Rifampicine

B

PCP = pneumocystis pneumonie

DDS-HA = dapsonhydroxylamine (toxische metaboliet)

MHG = methemoglobine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gatti G. Antimicrob Agents Chemother 1996;40:2743-8. CL = klaring F = biol. beschikbaarheid V = verdelingsvolume	dapson + rifampicine	Aan de hand van farmacokinetisch model bepaald wat de invloed is van rifampicine op dapson: toename CL/F en V/F dapson met 70% door rifampicine. CL/F was 1.83 l/h en V/F 69.6 L zonder rifampicine. Regime: dapson 100 mg 2x per week toegevoegd bij patiënten die wel/geen rifampicine gebruikten (gedurende reeds minimaal 2 weken); 53 HIV-patiënten waarvan 7 ook rifampicine gebruikten. In totaal 218 plasmaconcentraties. →GIC: model gaat ervan uit dat rifampicine overwegend effect heeft op de F van dapson. Volgens AdK moet je geen samengestelde parameters gebruiken, zegt niets, want bij toename Cl/F kan of Cl toenemen of F afnemen, je weet het effect niet.	1A
Occhipinti D. Clin Pharmacol Ther 1995;57:163. <i>Abstract.</i>	dapson + rifampicine	toename klaring dapson 3.5x (van 2.01 naar 7.17 l/h), toename vormingsklaring DDS-HA 3.9x (van 0.87 naar 3.40 l/h) en toename AUC _{0-24u} methemoglobine 1.7x (van 75.7 naar 127.0 g%.h). Regime: dapson 100 mg eenmalig, daarna 10 dagen icm rifampicine 600 mg 1dd; 12 gezonde vrijwilligers	0A
Pieters F. Eur J Clin Pharmacol 1988;34:73-6.	dapson + rifampicine	na <u>staken</u> rifampicine: toename dapson t _{1/2} van 25.3 uur 3 dagen na inname van laatste dosis rifampicine naar 40.4 uur 30 dagen na laatste dosis, toename C _{min} dapson met 30% (van 2.02 naar 2.63 mg/l) Regime: dapson 100 mg/dag + rifampicine 600 mg 1x per maand; 23 lepra patiënten reeds ≥ 1 jaar op dapson en 6 mndn op rifampicine; gekeken naar t _{1/2} dapson 3 en 30 dagen na staken rifampicine. Auteurs: C _{min} dapson bleef boven de MIC van M. leprae (2.5-10 µg/l). Interactie kan klinisch relevant zijn indien patiënt therapieontrouw is. Geen reden om bij lepra met dapson en rifampicine de dosering dapson te verhogen.	2A
George J. Indian J Med Res 1988;87:151-6.	dapson + rifampicine	afname dapsonspiegel in plasma met 70% (van 1.48 naar 0.44 µg/ml). Toename dapsonspiegels in urine met ca. 40% 3 en 6 uur na inname; geen wijziging 24u na inname van combinatie met rifampicine. Regime: dapson 100 mg/dag gedurende 1 week, daarna icm rifampicine 600 mg gedurende 15 dagen;30 lepra patiënten. Auteurs: laagst gemeten dapsonspiegel was 0.44 µg/ml (24u na inname, dag 15). Dit nog ruim boven de MIC voor M. leprae (=3 ng/ml). 14-daags behandeling met rifampicine zal behalve een lagere dapsonspiegel dus geen bijwerkingen hebben. → GIC: score 2 want niet-gecontroleerde studie.	2A

Krishna D. Drug Dev Ind Pharm 1986;12:443-59.	dapson + rifampicine	afname AUC0-8h dapson met 21% (van 20.2 naar 16.0 µg.h/ml), afname Cmax met 9% (van 3.2 naar 2.9 µg/ml), afname t1/2 van 21 naar 10 uur door rifampicine. De tmax, absorptiesnelheid en het verdeelingsvolume van dapson werden niet veranderd door rifampicine. Geen invloed dapson op farmacokinetiek van rifampicine. Regime: dapson 100 mg eenmalig, na 1 week rifampicine 600 mg eenmalig, na 1 week dapson 100 mg + rifampicine 600 mg; 7 lepra patiënten →GIC: eenmalig rifampicine al effect op dapson, naar verwachting meer inductie en meer invloed op dapson bij herhaalde toediening rifampicine.	2A
Gelber RH. Am J Trop Med 1975; 24:963-7.	dapson + rifampicine	afname gemiddelde 8-uurs plasma-acetylering van dapson van gem. 39 naar 33%, afname t1/2 van 30.2 naar 16.0 uur. Regime: dapson 50 mg 1-malig met rifampicine 600 mg/dag (reeds minstens 14 dagen) of zonder rifampicine (minstens 2 weken ervoor gestaakt); 10 leprapatiënten Auteurs: toegenomen plasmaklaring niet te wijten aan toegenomen acetylering of verandering eiwitbinding, maar waarschijnlijk aan inductie door rifampicine → GIC: summier beschrijving van dit deel van de studie. Geen waarden plasma-acetylering voor dit deel van de studie gegeven.	1A
SPC Dapson MAE	dapson + rifampicine	rifampicine 1x per maand + dapson dagelijks + clofazimine 1x per maand is geregistreerd als combinatie bij behandeling van lepra. Rifampicine verlaagt 7-10x de dapson spiegels door versnelling van de plasma klaring. Deze interactie heeft op het uiteindelijke therapeutische effect waarschijnlijk geen invloed. → GIC: '7-10x' opvallend hoog vergeleken met de waarden in andere bronnen.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Rifadin	dapson + rifampicine	rifampicine is een sterke inductor van het CYP450 systeem (CYP3A en CYP2C) en kan het metabolisme doen toenemen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door deze enzymen zoals dapson. Bij combinatie: bewaak specifieke parameters of bewaak klinisch.

Opmerkingen

WFG: Advies: bij lepra geen actie nodig, gebeurt protocollair. Bij overige indicaties: overleg met de voorschrijver.

Hansten: omzeil/minimaliseer interactie. De dosering van dapson moet misschien worden verhoogd bij combinatie. Monitor op accumulatie van MHG. Wees alert op verminderde effectiviteit van behandeling van pneumocystis.

Stockley: interactie vastgesteld, klinische relevantie onzeker. Bij combi: monitor op effectiviteit van dapson en verhoog zo nodig diens dosering. Wees alert op tekenen van methemoglobinemie.

PubMed: niets gevonden over interactie met andere CYP3A4-inductoren.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Als A		