

Posaconazol + Carbamazepine/fenytoïne MFB 6050

UGT = Uridine diphosphate glucuronosyltransferases

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Dolton MJ. Antimicrob Agents Chemother 2014;58:6879-85.	posaconazol + fenytoïne	populatie farmacokinetische analyse: toename CI/F posaconazol 7x door fenytoïne Observationele studie posaconazol TDM, multiple dosing 160–1200 mg total daily dose, 82 patienten.	2D
Krishna G. Curr Med Res Opin 2007;23:1415-22.	posaconazol + fenytoïne	-posaconazol: ↓ Cmax met 44% en AUC met 52% na 10 dagen combi met fenytoïne; toename klaring 1.9x; -fenytoïne: niet significante toename Cmax 1.2x en AUC 1.3x. Regime: 10 dagen oraal posaconazol 200 mg 1dd, of fenytoïne 200 mg 1dd, of combinatie; 36 vrijwilligers. Auteurs: because co-administration significantly reduces posaconazole exposure and increases phenytoin levels in some subjects, concomitant use of these agents should be avoided unless the benefit outweighs the risk.	3D
SPC Noxafil	posaconazol + fenytoïne	↓ Cmax posaconazol met 41% en AUC met 50% door fenytoïne 200 mg 1dd.	2D

Overig	Stof	Effect
SPC Noxafil	posaconazol + UGT-inductoren	combi met inductoren (rifampicine, rifabutine, fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, efavirenz) vermijden tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Hypericum niet genoemd. Wordt gemetaboliseerd via UDP-glucuronidering en is een substraat voor P-gp efflux in vitro. Inductoren van deze klaringswegen kunnen de spiegels posaconazol doen dalen.
www.fungalpharmacology.org/tool van Radboudzkh	posaconazol + carbamazepine, fenytoïne	caution should be exercised upon coadministration of these drugs. Monitor for increased carbamazepine toxicity and adjust dose if necessary. Avoid concurrent use of posaconazole and phenytoin. If concomitant use is required, monitor for decreased efficacy of posaconazole and breakthrough infection. Monitor for increased phenytoin toxicity when posaconazole is initiated/dose increased. Assess both posaconazole and phenytoin plasma concentrations when either drug is initiated/discontinued or dose is altered.
Kiang TK. Pharmacol Ther. 2005;106:97-132. obv Prescott LF. Br J Clin Pharmacol 1981;12:149– 53.	UGT-substraat (paracetamol) + UGT-inductoren: carbamazepine fenytoïne fenobarbital rifampicine	<u>Parent (acetaminophen):</u> ↓ t1/2 from 2.4 →1.9 h ↓ AUC0–8 65 →40 ug*h/ml ↓ Urinary excretion (% in 24 h) 4.8 →2.4 <u>Glucuronide/other metabolites</u> ↑ ratio AUC glucuronide:acetaminophen 1.1 → 2.3 ↑ Urinary excretion (% in 24 h) glucuronide 57 → 68 ↓ Urinary excretion (% in 24 h) sulfate 30 →22 Regime: 15 patiënten op inductoren* en 12 vrijwilligers op krijgen paracetamol en antipyrine; * 2 pat. op rifampicine, 13 op anti-epileptica waarvan fenytoïne 12, fenobarbital 2, carbamazepine 2, primidon 1.
Soars MG. Drug Metab Dispos 2004;32:140-8. <i>niet in bezit</i>	UGT-inductoren: carbamazepine fenobarbital	in vitro, humane hepatocyten en als UGT-substraten oa morfine, naftol en propofol. carbamazepine: toename glucuronidering naftol 1.7x fenobarbital: toename propofol glucuronidering 2.2x cbz, fenob: inductie morfine-3-glucuronidering, geen getal.
Anderson GD. Ann Pharmacother 1998;32:554-63. <i>niet in bezit</i>	UGT-inductoren: carbamazepine fenytoïne fenobarbital	review van mechanisme van interacties anti-epileptica. "Phenytoin, phenobarbital, and carbamazepine induce CYP and UGT enzymes"

Opmerkingen

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

WFG 10-10-17: aparte interactie maken voor fenytoïne en carbamazepine: gaat 2 richtingen uit (afname posaconazol, toename carbamazepine, fenytoïne); voor carbamazepine is geen bewijs maar toename carbamazepine is te verwachten. Fenobarbital niet koppelen, geen bewijs en geen toename fenobarb verwacht. Ook relevant voor rifampicine, efavirenz en nevirapine (alleen afname posaconazol), zie M 6035.

Stockley:

- fenytoïne: noemt Krishna 2007; fenytoïne lijkt posa te halveren, en posa kan mogelijk fenyt verhogen; it would seem sensible to consider increasing posaconazole dose, and increase monitoring phenytoin adverse effects.
- cbz: geen studies/cases; it would seem sensible to consider increasing posaconazole dose, and increase monitoring cbz concentrations (zoals bij fenytoïne).
- fenobarb: geen studies/cases; monitor for posaconazole efficacy.

PubMed juni 2017: verder niets op carbamazepine, fenobarb/barbiturates.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	10 oktober 2017