

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Comuth WJ. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:891-3. doi: 10.1007/s00228-011-1179-0. Letter to the editor	kinidine + flucloxacilline	subtherapeutische kinidinespiegel 1.1 mg/l (therapeutisch 2.5-5 mg/l), ondanks verhogen dosering kinidine tot 2800 mg/dag, na toevoegen flucloxacilline iv vanwege S. aureus-infectie na ICD-implantatie bij vrouw; ↑kinidinespiegel naar 3.8 mg/l, na staken flucloxacilline en ondanks verlagen kinidine dosering naar 1800 mg/dag. Auteurs: mechanisme hoogstwaarschijnlijk inductie P-gp (binnen enkele dagen) en CYP3A4 (max. na 14 dagen) door flucloxacilline WFG: score E is wel hoog want er is niets ernstigs gebeurd. Maar volgens de BeslisKaart is falen kinidine E, dus toch maar E gehouden.	1E

Overig	Stof	Effect
SPC Kinidine, Floxapen		noemen de interactie niet.
Huwylar J. Curr Drug Metab 2006;7:119-26. doi: 10.2174/138920006775541534.	flucloxacilline als inductor in vitro	Clinical findings indicate that co-administration of F with cyclosporine may reduce the plasma concentrations of cyclosporine. We have explored in the present study if induction of CYP3A4 or P-gp may offer a mechanistic explanation of the observed effects. Incubation of human LS 180 colorectal adenocarcinoma cells with F led to a dose-dependent induction of MDR1 as well as of CYP3A4 mRNA, which was also confirmed in primary human hepatocytes. At high concentrations, F activated the human Pregnane-X-Receptor, PXR, a ligand-dependent transcription factor that is the target of many drugs that induce CYP3A4. Liver microsomes from rats, which received oral F, were used to study the metabolism of midazolam, a model substrate of CYP3A4. There was a trend towards a higher intrinsic microsomal clearance of midazolam using microsomes from F treated rats. In addition, there was a significant increase in the formation of 1-hydroxy-, 4-hydroxy- and 1,4-dihydroxy midazolam as compared to controls. These findings indicate that F has the potential to induce expression of both CYP3A4 as well as P-gp, most likely through activation of the nuclear hormone receptor PXR.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 21-10-21: Periode na Staken flucloxacilline 28 dagen (zoals bij alle inductie-interacties); flucloxacilline activeert de nucleaire pregnaan X receptor (PXR). Dit eiwit induceert de expressie van onder andere CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, UGT1A1-3, GST, SULT2A1, ABCB1 en ABCC2.

WFG juni 2018: kinidine toename 3x kan best ernstig zijn; vermijd combinatie, als dit niet kan monitor kinidinespiegel. Waarschijnlijk maar 1 casus omdat de combinatie niet vaak voorkomt.

Stockley: noemt interactie niet.

GIC: andere penicillines niet gekoppeld, het is onduidelijk of andere penicillines met een vergelijkbare structuur eenzelfde effect geven. Geen literatuur gevonden.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	21 oktober 2021