

## Opmerkingen Algemeen

Werkgroep Interacties & MFB's 7-2-2022: advies aangepast:

- onderscheid naar start/dosisverhoging TCA of start 2D6-remmer/SSRI;
- onderscheid naar <10 mg/dag amitriptyline/nortriptyline en andere sterktes of andere TCA's
- zo nodig spiegelbepaling TCA (TDM monografie TCA (Tricyclische Antidepressiva). <https://tdm-monografie.org/tca-tricyclische-antidepressiva/>).

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	7 februari 2022

## TCA's + Paroxetine

# A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Albers LJ. Psychiatry Res 1996;59:189-96.	imipramine + paroxetine	toename Cmax, AUC en t1/2 imipramine en desipramine na combinatie met paroxetine. - imipramine Cmax 1.4x (22.3 → 31.4 ng/ml); AUC 1.7x (466 → 812 ng.h/ml); t1/2 25.2 → 38.9 h - desipramine Cmax 1.8x (10 → 17.7 ng/ml); AUC 4.3x (666 → 2849 ng.h/ml); t1/2 36.1 → 96.3 h Regime: imipramine 50 mg op dag 1 en dag 9, paroxetine 30 mg/dag op dag 5-9. Studie onder 9 gezonde mannen.	3A
Weiner AL. Conn Med 1997;61:717-21.	imipramine + paroxetine	serotonerge toxiciteit (delirium, labiliteit autonoom zenuwstelsel, tachycardie, bizarre beweging, myoclonus) binnen 2 uur na 1-malige gift imipramine bij vrouw op paroxetine. Herstel na behandeling met cyproheptadine.	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Seroxat	clomipramine, nortriptyline + paroxetine	remming van CYP2D6 kan leiden tot toename spiegel CYP2D6 substraten. Daartoe behoren bepaalde tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine en nortriptyline).

## Opmerkingen

Stockley: established and of clinical significance. The SSRI increase tricyclic levels, with fluvoxamine, fluoxetine and paroxetine apparently having the greatest effects. The increased tricyclic levels can be beneficial. Patients taking any combination of tricyclic and SSRI should be monitored for adverse effects (e.g. dry mouth, sedation, confusion) with tricyclic levels monitored where possible. Serotonin syndrome seems to occur rarely but patients and prescribers should be aware of the symptoms so that prompt action can be taken if problems occur. It would seem prudent to consider a dosage reduction of the tricyclic if paroxetine is added. Some suggest that a small initial dose of the SSRI should also be used.

WFG 2016: alle TCA's gekoppeld houden; hiermee wordt voorkomen dat men in de praktijk gaat uitwijken naar dosulepine en maprotiline (daar is geen onderbouwing voor). Niet meer automatisch alle SSRI's koppelen; escitalopram, dapoxetine en duloxetine ontkoppelen, interactie is vooral farmacokinetisch en dan geen bewijs voor deze middelen ('voortschrijdend inzicht'). Wel standaardlijst CYP2D6-remmers koppelen, zie bij 213e. Bij Advies schrappen 'Beide middelen door dezelfde specialist (psychiater) voorgeschreven: bijzondere maatregelen zijn niet nodig.' De psychiater weet dit vaak niet, dus signaal wel wenselijk. Aan advies toevoegen 'Vertel patiënt over mogelijke toename van bepaalde bijwerkingen, adviseer in dat geval contact op te nemen met voorschrijver.'

Projectgroep 2002: naast kinetisch ook farmacodynamisch verhaal, gaat om toxiciteit tricyclische antidepressiva. Alleen spiegelcontrole is onlogisch bij een farmacodynamische interactie; serotoninesyndroom is acuut en staat los van spiegel tricyclisch antidepressivum. Spiegels worden alleen gemeten bij problemen, zoals bijwerkingen, polymorfisme, slechte therapietrouw.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 november 2016

# TCA + Fluoxetine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
el-Yazigi A. J Clin Pharmacol 1995;35:17-21.	amitriptyline + fluoxetine	hogere C <sub>ss</sub> amitriptyline en nortriptyline bij patiënten op amitriptyline in combinatie met fluoxetine in vergelijking met patiënten alleen op amitriptyline C <sub>ss</sub> amitriptyline: 81 vs. 44 ng/ml C <sub>ss</sub> nortriptyline: 53 vs. 6 ng/ml Patiënten met depressie; 15 amitriptyline 50 mg/dag + fluoxetine 20 mg/dag, 10 amitriptyline 50 mg/dag.	3A
Bergstrom RF. Clin Pharmacol Ther 1992;51:239-48.	imipramine + fluoxetine	afname klaring 10x, toename t <sup>1/2</sup> 4x imipramine Regime: imipramine 50 mg alleen, 3h na fluoxetine 60 mg en 3h na de 8e dosis fluoxetine 60 mg 1dd; 6 vrijwilligers.	2A
Aranow AB. Am J Psychiatry 1989;146:911-3.	nortriptyline, imipramine + fluoxetine	3 patiënten: 2x nortriptyline (↑ spiegel, bij 1 patiënt anticholinerge bijw.), 1x imipramine (↑ spiegel, geen bijwerkingen) na start fluoxetine. Gem. toename ratio plasmaspiegel / dosis TCA met 109-486%.	1C
Preskorn SH. Am J Psychiatry 1990;147:532. (letter to ed)	imipramine + fluoxetine  doxepine + fluoxetine	- grand mal seizure 10 weken na start fluoxetine; spiegel imip+desipramine 276→945 ng/ml; 1 jaar follow up na staken medicatie geen aanval gehad. - grand mal seizure 2 maanden na start fluoxetine (20 mg/dag, na 2 weken 40 mg/dag) en dosisverlaging doxepine (van 300 naar 250 mg/dag); spiegel doxepine/metaboliet naar 489 ng/ml en 783 ng/ml (beginwaarde onbekend).	1D
Kahn DG. J Clin Psychiatry 1990;51:36. (letter to ed)	nortriptyline + fluoxetine	verergering fatigue en 'exertional' dyspnoe + toename spiegel nortriptyline van 72 naar 179 ng/ml, 8 dagen na start fluoxetine; herstel na staken beide stoffen	1C
Westermeyer J. J Clin Pharmacol 1991;31:388-92.	imipramine + fluoxetine	toename spiegel imipramine (100%); droge mond, obstipatie, tremor na toevoegen fluoxetine 20 mg/dag. Patiënt gebruikte imipramine 250 mg/dag. Na toevoegen fluoxetine sloeg depressie om in manie ondanks ongewijzigde dosering en spiegel lithium. Na verlagen dosis imipramine verdwenen manische verschijnselen weer.	1C
Schraml F. Am J Psychiatry. 1989;146:1636-7.	nortriptyline + fluoxetine	toename spiegel nortriptyline van 91 naar 229 ng/ml 10 dagen na start fluoxetine.	1A
Vaughan DA. Am J Psychiatry 1988;145:1478.	nortriptyline + fluoxetine	toename spiegel nortriptyline van 77 naar 162 ng/ml; sedatie, psychomotore vertraging.	1B

Overig	Stof	Effect
Preskorn SH. JAMA 1997;277:1682. (letter to ed)	amitriptyline + fluoxetine	overlijden ong. 6 weken na start combinatie, mogelijk door hartritmestoornis → Projectgroep 2002: causale relatie niet goed aangetoond, niet onderbouwend.
SPC Prozac	fluoxetine	bij combinatie met CYP2D6-substraten met een smalle therapeutische breedte (zoals tric. antidepressiva): initiëren of bijstellen op lage kant doseringsbereik. Dit gaat ook op als tijdens de voorafgaande 5 weken fluoxetine is gebruikt.

## Opmerkingen

Stockley: it has been suggested that patients given fluoxetine should have their tricyclic dose reduced to one-quarter. Remember that the active metabolite of fluoxetine has a half live of 7 to 15 days and so any interaction may persist for some time after fluoxetine is withdrawn and may occur on sequential use.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

# TCA + Fluvoxamine

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Oesterheld J. J Clin Psychopharmacol. 1997;17:62-3. [letter to ed]	clomipramine + fluvoxamine	toename spiegel na toevoegen fluvoxamine: clomipramine 3x (43 → 130 ng/ml), desmethylclomipramine 3.7x (64 → 240 mg/ml). Clomipramine 50 mg 3 dd, fluvoxamine 25 mg/dag, bij jongen (15) met OCD.	1A
Spina E. Ther Drug Monit 1992;14:194-6.	imipramine + fluvoxamine	- tremor, droge mond, obstipatie, verward, een paar dagen na start fluvoxamine; - verbetering symptomen, lichte sedatie, 10 dagen na start fluvoxamine; spiegel imipramine van 170 naar 970 nmol/l	1C 1B
Spina E. Ther Drug Monit 1993;15:243-6.	imipramine + fluvoxamine	toename imipraminespiegel, afname klaring van 1.02 naar 0.28 l/h/kg, t <sub>1/2</sub> van 23 naar 40 uur; weinig effect op desipramine; 12 vrijwilligers.	3A

Overig	Stof	Effect
Szegedi A. J Clin Psychiatry 1996;57:257-64. niet in bezit GIC	clomipramine + fluvoxamine	12 patiënten: toename spiegel clomipramine bij combinatie met fluvoxamine; bij 4 patiënten wijziging ECG-parameters (QT-verlenging, verstoring repolarisatie); verder oa myoclonie, droge mond, zweten, sedatie, obstipatie, tremor. Klachten reversibel na staken clomipramine. Studie onder 22 patiënten met combinatie clomipramine en fluvoxamine.
SPC Fevarin	clomipramine, imipramine, amitriptyline + fluvoxamine	toename spiegel tricyclische antidepressiva (bijv. clomipramine, imipramine, amitriptyline) bij combinatie met fluvoxamine. Overweeg verlaging van de dosering bij combinatie met fluvoxamine.

## Opmerkingen

Stockley: it has been suggested that patients given fluvoxamine should have their tricyclic dose reduced to one-third.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

# TCA + Citalopram, Sertraline

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kurtz DL. Clin Pharmacol Ther 1997;62:145-56.	imipramine + sertraline	toename Cmax 1.4x + AUC 1.7x imipramine na combinatie met sertraline.	3A
Solai LK. J Clin Psychiatry 1997;58:440- 3.	nortriptyline + sertraline	bij 2 van 14 ouderen toename spiegel nortriptyline 1.5x en 2.2x na toevoegen sertraline 50 mg aan nortriptyline. Gemiddelde toename van alle patiënten was 2%. Bij 7 van de 14 patiënten werd dosis sertraline verhoogd naar 100-150 mg. Hierdoor verdere toename nortriptylinespiegel van deze groep: van 1.3x naar 1.4x.	3A
Leinonen E. Ther Drug Monit 1996;18:111-7.	citalopram + clomipramine  citalopram + TCA	hogere spiegels citalopram 1.9x + desmethylmeta- boliet 2.4x bij patiënten met combinatie clomipramine dan bij patiënten alleen op citalopram. Hogere spiegels citalopram 1.4x + desmethylmeta- boliet 2.1x bij patiënten met combinatie TCA dan bij patiënten alleen op citalopram.	3A
Gram LF. Ther Drug Monit 1993;15:18- 24.	imipramine + citalopram	toename AUC 1.5x desipramine en afname spiegel 2- hydroxydesipramine.	3A

Overig	Stof	Effect
Alderman CP. Ann Pharmacother 1996;30:1499-500. (letter to editor)	amitriptyline + sertraline	mogelijk serotoninesyndroom (oa. koorts, rigor, hevige hoofdpijn, nekpijn) 3 dagen na start amitriptyline. →Projectgroep 2002: sluit andere oorzaken niet uit; twijfel aan causaliteit, kan door infectie komen; niet onderbouwend.
Baettig D. Eur J Clin Pharmacol 1993;44:403-5.	amitriptyline, clomipramine, maprotiline + citalopram	verbetering depressie maar geen toename spiegel amitriptyline 7 dagen na start citalopram; geen bijwerkingen. Ook bij 4 andere patiënten (2x amitriptyline, 1x clomipramine, 1x maprotiline) na toevoegen citalopram geen wijziging spiegel TCA en geen bijwerkingen.
SPC Cipramil, Zoloft	citalopram	combinatie met serotonerge geneesmiddelen kan leiden tot serotoninesyndroom.
SPC Zoloft	TCA + sertraline	er kunnen klinisch relevante interacties optreden met andere CYP2D6 substraten zoals TCAs, vooral bij hogere sertraline doseringen.

## Opmerkingen

Stockley: it has been suggested that patients given sertraline should have their tricyclic dose reduced to one-third.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

# TCA + Bupropion/CYP2D6-remmers

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Weintraub D. Depress Anxiety 2001;13:50-52.	nortriptyline + bupropion	verwarring, lethargie, 3x vallen en toename nortriptylinespiegel 2.9x (96 → 274 ng/ml) na toevoegen bupropion 150 mg 2 dd aan nortriptyline 75 mg/dag bij vrouw (83) met ernstige depressie; beiden gestaakt, 10 dagen later was spiegel nortrip nog steeds 142 ng/ml. Herstart nortriptyline, opgebouwd tot 75 mg/dag en na enkele weken ook herstart bupropion in lagere dosering van 100 mg/dag. Na 10 dagen was vrouw weer instabiel en lethargisch, toename spiegel nortriptyline 1.6x (98 → 153 ng/ml). Bupropion gestaakt, afname spiegel naar 64 ng/ml.	2D
Shad MU. J Clin Psychopharmacol 1997;17:118-119. [letter to editor]	imipramine + bupropion	toename spiegel imipramine en desipramine na toevoegen bupropion 225 mg/dag aan imipramine 150-200 mg/dag bij vrouw (64). Geen waardes spiegel gegeven, wel berekende klaring uit plasmaspiegel en dosis: imipramine: 1.7 → 0.73 ml/min desipramine: 1.7 → 0.31 ml/min	1A
Brøsen K. Eur J Clin Pharmacol 1989;37:155-60.	imipramine + kinidine	afname totale klaring imipramine met 35% bij 6 vrijwilligers na kinidine 200 mg/dag en 1-malig 100 mg imipramine op dag 4.	3A
Ayesh R. Br J Clin Pharmacol 1988;25:140P-141P.	nortriptyline + kinidine	toename AUC nortriptyline (4x) van 0.6 naar 2.8 mg/l/h en t <sub>1/2</sub> (3x) van 14.2 naar 44.7 uur en afname klaring van 5.4 naar 1.9 ml/min bij 5 vrijwilligers die kinidine 50 mg kregen 1 uur voor 1-malig 50 mg nortriptyline.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Wellbutrin	bupropion	bij combinatie met middelen die voornamelijk door CYP2D6 worden gemetaboliseerd beginnen aan de onderkant van het doseringsgebied van het gelijktijdige geneesmiddel. Dit zijn bepaalde antidepressiva (bijv. desipramine, imipramine) of SSRI's. Bij toevoegen Wellbutrin: overweeg verlaging dosering van de bestaande medicatie, weeg verwachte voordeel van de behandeling af tegen de potentiële risico's.
FDA Label Information Wellbutrin	bupropion + desipramine	In vitro, bupropion and its metabolites are CYP2D6 inhibitors. In a clinical trial of 15 male subjects who were extensive metabolizers of CYP2D6, bupropion 300 mg per day followed by a single dose of 50 mg desipramine increased the C <sub>max</sub> , AUC, and t <sub>1/2</sub> of desipramine by an average of approx. 2-, 5-, and 2-fold, respectively. The effect was present for at least 7 days after the last dose of bupropion. Concomitant use of bupropion with other drugs metabolized by CYP2D6 has not been formally studied.
Apter JT . Ann Clin Psychiatry 1994;6:255-8. artikel niet in bezit GIC	nortriptyline + bupropion	4 patiënten kregen combinatie nortriptyline + bupropion. Bij 1 patiënt dosering nortriptyline gehalveerd nadat plasmaspiegels stegen tot 221 ng/ml na toevoegen bupropion.
Billups SJ. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2009;18:253-7.	amitriptyline / nortriptyline + bupropion	case control studie onder 1057 patiënten met gebruik amitriptyline of nortriptyline. 18.4% hiervan had een te hoge plasmaconcentratie amitriptyline of nortriptyline. Dit was wel gecorreleerd met gebruik paroxetine en fluoxetine, maar niet met gebruik bupropion of overige SSRI's.

Shin YW . Clin Neuropharmacol 2004;27:192-4.	clomipramine + bupropion	gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen en afwijkend EEG 1 week na ophogen bupropion van 150 naar 300 mg/dag bij vrouw (28) met schizofrenie en depressie op clomipramine 25 mg/dag. Bupropion was 1 maand daarvoor gestart. Bupropion gestaakt, maar 3 dagen daarna nog een soortgelijke aanval. Daarna switch van clomipramine naar sertraline, geen aanvallen meer. EEG liet een maand later echter nog steeds afwijkingen zien. Daarop valproïnezuur gestart, 2 maanden daarna geen abnormaliteiten meer in EEG. →WFG: niet onderbouwend, er spelen te veel zaken; voor interactie is clomipramine erg laag gedoseerd; kan ook om bijwerkingen bupropion gaan of er was sowieso sprake van epilepsie.
--	-----------------------------	--

### Opmerkingen

Stockley (bupropion): clinical evidence is limited, but the rise in tricyclic levels is in line with the way both drugs are known to interact and therefore an interaction would seem to be established. It would be prudent to be alert for increased tricyclic adverse effects if bupropion is also given, reducing the tricyclic dose as necessary.

Stockley (kinidine): interaction appears to be established.

WFG 27-09-2016: standaardlijst CYP2D6-remmers koppelen (dan komen bupropion en kinidine ook mee).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

# TCA + Terbinafine

F

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Teitelbaum ML. Am J Psychiatry 2001;158:2086.	imipramine + terbinafine	duizeligheid, spierkramp, overmatig droge mond bij een man (51), 1 week na verhogen imipramine van 175 naar 200 mg/dag. Terbinafine was 17 dagen eerder gestart. 1 week na start klachten stijging imipraminespiegel van 100-200 ng/ml naar 530 ng/ml. 10 dagen na verlagen imipramine naar 75 mg/dag was de spiegel 229 ng/ml.	1C
van der Kuy PH. BMJ 1998;316:441.	nortriptyline + terbinafine	toenemende vermoeidheid, duizeligheid, afname energie en eetlust 14 dagen na start terbinafine 250 mg/dag bij een man (71) op nortriptyline 125 mg/dag; toename nortriptylinespiegel van 366 naar 450 ng/ml. Terbinafine gestaakt en nortriptyline verlaagd naar 75 mg/dag; 3 weken later stabiele spiegel van 125 ng/ml. Positieve rechallenge: herstart terbinafine 250 mg/dag, spiegel naar 200 ng/ml op dag 7, op dag 8 weer klachten; herstel na staken terbinafine.	2C
van der Kuy PH. Ann Pharmacother 2002;36:1712-4.	nortriptyline + terbinafine	tremor, obstipatie, spraak- en concentratiestoornis 1 maand na start terbinafine bij een vrouw (48) op nortriptyline 75 mg/dag. Toename nortriptylinespiegel van 125 naar 356 ng/ml. Na staken terbinafine namen klachten af binnen enkele dagen, behalve tremor, daarom nortriptyline verder verlaagd. Positieve rechallenge: herstart terbinafine, toename spiegel nortriptyline naar 220 ng/ml na 5 dagen, weer klachten; herstel na staken terbinafine. CYP2D6-genotypering toonde geen afwijking.	2C
Castberg I. Ther Drug Monit 2005;27:680-2.	amitriptyline + terbinafine	overmatig droge mond, misselijkheid en duizeligheid 1 maand na start terbinafine 250 mg/dag bij een vrouw (37) op amitriptyline 75 mg/dag. Toename spiegels ami- en nortriptyline. Pas 6 maanden na staken terbinafine en verlagen amitriptylinedosering waren spiegels weer op uitgangswaarde. CYP2D6-genotypering: geen afwijking. "A terbinafine half-life of about 35-40 days may explain the prolonged interaction with amitriptyline and nortriptyline observed in this patient."	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Lamisil	terbinafine	terbinafine remt in vitro CYP2D6. Dit kan klinisch relevant zijn voor middelen die hoofdzakelijk door CYP2D6 worden gemetaboliseerd, zoals TCA's.

## Opmerkingen

Stockley: "Although there are only a few case reports, the increase in levels of tricyclic antidepressant in the presence of terbinafine appears to be clinically important."

SPC's Nortrilen, Imipramine, Tryptizol: vermelden niets over combinatie met terbinafine of CYP2D6-remmers.

PubMed: geen gegevens over interactie terbinafine met clomipramine, doxepine, maprotiline of dosulepine.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		