

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Zie de aparte onderdelen			

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	13 oktober 2022

Carbamazepine + Diltiazem/Verapamil A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Macphee GJ. Lancet 1986;1:700-3.	carbamazepine + verapamil	- cbz-toxiciteit binnen 39-96 uur na start verapamil bij alle 6 patiënten, bij 2 patiënten ook na rechallenge; toename spiegel totaal cbz 46%, vrij cbz 33%; afname cbz-epoxide/cbz ratio - casus: afname cbz-spiegel van 12 naar 7-8 mg/l, 7 dagen na staken verapamil en weer toename na herstart verapamil: vanwege tonisch-clonisch insult werd cbz-dosering verhoogd, cbz-spiegel nam toe tot 15 mg/l, geen bijwerkingen	3C 1A
Beattie B. Eur Neurol 1988;28:104-5.	carbamazepine + verapamil	- casus: wankel lopen, vallen, spraakstoornis, wazig zien en dagelijks epileptische aanvallen 3 weken na start verapamil bij een 'mentally retarded' patiënt op cbz, toename cbz-spiegel van 8.2 naar 14.8 µg/ml - casus: diplopie, misselijk, ataxie 8 dagen na start verapamil, cbz-spiegel 13.5 µg/ml 1 week na staken verapamil en start nifedipine cbz-spiegel 9.3 µg/ml	1C 1C
Price WA. J Clin Psychiatry 1988;49:80.	carbamazepine + verapamil	misselijk, ataxie, incoördinatie, verminderd korte geheugentermijn binnen 1 week na start verapamil bij een manisch-depressieve patiënt ingesteld op cbz (8.2 mEq/l); cbz-spiegel tijdens klachten niet bekend. Klachten verdwenen na staken verapamil.	1C
Bahls FH. Neurology 1991;41:740-2.	carbamazepine + verapamil carbamazepine + diltiazem	- verapamil: toxiciteit (oa duizelig) bij 2 van 2 patiënten, cbz-spiegel 12.5 mg/l - diltiazem: toxiciteit (oa duizelig, ataxie, verward, sedatie) bij 6 van 8 patiënten, cbz-spiegel 7-18 mg/l; - diltiazem: ataxie, dysmetrie, nyctagmus, cbz-spiegel 21 mg/l 20 dagen na start diltiazem	1C 2C 1C
Brodie MJ. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292:1170-1.	carbamazepine + diltiazem	duizelig, misselijk, ataxie, diplopie 48 uur na start diltiazem, toename cbz-spiegel van 12-13 naar 21 mg/l (+ 40%), na staken diltiazem cbz-spiegel weer naar uitgangswaarde, klachtenvrij	1C
Eimer M. Drug Intell Clin Pharm 1987;21:340-2.	carbamazepine + diltiazem	'mental slowing' en verergering afasie 6 dagen na start diltiazem, cbz-spiegel van 8.5-10.1 naar 15.5 mg/l, 2 dagen na staken diltiazem herstel afasie als bij uitgangssituatie; 41 dagen na herstart diltiazem wankel en licht gevoel in het hoofd, en na 1.5-2 maanden moe, lethargie, cbz-spiegel 11.8 mg/l; afname klachten na verlaging cbz-dosis	2C
Ahmad S. Am Heart J 1990;120:1485-6.	carbamazepine + diltiazem	toxiciteit (suf, fatigue, visuele hallucinaties, paresthesie, depressie) 3 weken na start diltiazem; cbz-spiegel 14.4 µg/ml.	1C
Gadde K. J Clin Psychopharmacol 1990;10:378-9.	carbamazepine + diltiazem	afname effectiviteit cbz (depressie, moeheid, slaperig, lusteloos, anorexie) bij een manisch depressieve man 8 dagen na uitsluipen diltiazem; cbz-spiegel van 10.1 naar 4.6 µg/ml	1C

Shaughnessy AF. Neurology. 1992;42:937-8.	carbamazepine + diltiazem	toxiciteit binnen 1 dag na start diltiazem; cbz- dalspiegel van 8 naar 16.7 mg/l. Rechallenge: 70% dosisvermindering nodig	2C
--	------------------------------	--	----

Overig	Stof	Effect
SPC Tildiem, Isoptin		carbamazepinespiegel kan stijgen.

Opmerkingen

Hansten: USUALLY AVOID.

Projectgroep 14-1-2003: 'zoek alternatief voor verapamil/diltiazem' is geen optie; nifedipine in tekst NIET noemen als alternatief. In tekst niet stellen dat auto-inductie (door spiegelstijging) het effect op de carbamazepinespiegel weer teniet wordt gedaan (zoals bij cimetidine, IA 2097), want dat is niet bekend. Carbamazepine meestal titreren op effect en niet op spiegel (bv. bij aangezichtspijn); bij epilepsie vaak titreren op effect en spiegel.

Nifedipine

Hansten: geen cbz-toxiciteit met nifedipine. Cbz vermindert effect felodipine, nimodipine, en voorspelbaar nisoldipine door enzyminductie; nog geen info over nifedipine, nicardipine, nitrendipine.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	13 oktober 2022

Carbamazepine + Danazol/Isoniazide/Fluconazol

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Krämer G. Acta Neurol Scand 1984;70:249.	carbamazepine + danazol	casus: misselijk, duizelig; toename t _{1/2} cbz van 11 naar 24.3 uur, AUC van 243 naar 605 µM/h, afname klaring cbz van 57.7 naar 23.2 ml/h/kg; toename cbz-spiegel met > 100% (21 mg/l na 6 weken); afname spiegel cbz-epoxide van 5.2 naar 3.6 µM en klaring. Na staken danazol afname cbz-spiegel naar 7.8 mg/l met gevolg optreden aanvallen. - toename cbz-spiegel met 50-100% bij 5 vrouwen	1C 3A
Zielinski JJ. Ther Drug Monit 1987;9:24-7.	carbamazepine + danazol	toxiciteit (oa ataxie, lethargie) bij 5 van 6 patiënten 7-30 dagen na start danazol; in 3 gevallen toename cbz-spiegel > 2x. Na staken danazol afname cbz-spiegel met 63-75%.	3C
Hayden M. Med J Aust 1991;155:851.	carbamazepine + danazol	dubbelzien, misselijkheid, nystagmus en ataxie 4 dagen na start danazol; cbz-spiegel 76 µmol/l	1C
Wright JM. N Engl J Med 1982;307:1325-7.	carbamazepine + isoniazide	verdoofd, gevoelloos, moeilijk te wekken 2 dagen na start isoniazide, cbz-spiegel van 5-8 naar 18-22 mg/l	1C
Block SH. Pediatrics 1982;69:494-5.	carbamazepine + isoniazide	ataxie, hoofdpijn, braken, slaperig, verward 5 dagen na start isoniazide, cbz-spiegel van 5 naar 15 µg/ml	1C
Valsalan VC. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;285:261-2.	carbamazepine + isoniazide	toxiciteit (desoriëntatie, lusteloos, agressie, lethargie, slaperig) bij 10 van 13 patiënten na start profylactisch INH; cbz-spiegels van 3 patiënten: 13.5, 15.2 en 26.2 mg/l; klachten verdwenen na verlagen cbz-dosering	3C
Nair DR. Ann Pharmacother 1999;33:790-2.	carbamazepine + fluconazol	lethargie en niet te wekken 3 dagen na start fluconazol, toename cbz-spiegel van 11.1 naar 24.5 µg/ml	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Danatrol	carbamazepine + danazol	cbz-spiegel kan stijgen
SPC Isoniazidum	carbamazepine + isoniazide	verhoogt plasmaspiegel cbz
SPC Tegretol	carbamazepine + isoniazide	door isoniazide geïnduceerde hepatotoxiciteit is gemeld
SPC fluconazol	fluconazol	voorzichtig bij CYP-substraten

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.

Hansten (danazol): Usually AVOID.

Stockley (danazol): "established and clinically important".

Stockley (isoniazide): "established, clinically important and potentially serious interaction, although documentation is not large".

Dextropropoxefeen: registratie doorgehaald in 2010. Gegevens mbt dextropropoxefeen verwijderd.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Carbamazepine + Fluoxetine/Fluvoxamine

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Pearson HJ. J Clin Psychiatry 1990;51:126.	carbamazepine + fluoxetine	- casus 1: diplopie, wazig zien, tremor, vertigo 1 week na start fluoxetine, 2 weken later klachten verergerd en cbz-spiegel van 36 naar 48 µmol/l; klachten verdwenen na verlagen cbz-dosering; - casus 2: toename symptomen MS, braken, vertigo, tinnitus 10 dagen na start fluoxetine; cbz-spiegel van 27 naar 44 µmol/l; klachten verdwenen na staken fluoxetine.	1C 1C
Grimsley SR. Clin Pharmacol Ther 1991;50:10-5.	carbamazepine + fluoxetine	6 vrijwilligers: toename Cmax cbz van 5.6 naar 7 µg/ml, AUC van 106 naar 135 µg/ml.h (27%), AUC cbz-epoxide van 11.6 naar 15.2 µg/ml.h (31%); afname klaring cbz oraal van 4 naar 3 l/h (30%), intrinsiek van 18 naar 12 L/h (46%); bijwerkingen acceptabel	3A
Cottencin O. Encephale 1995;21:141-5. <i>niet in bezit GIC</i>	carbamazepine + fluvoxamine	abstract met 2 casus: -casus 1: toename spiegels carbamazepine na start fluvoxamine 200 mg/dag bij patiënt op constante dosis carbamazepine 800 mg/dag voor bipolaire stoornis. Dosisverlaging carbamazepine hielp onvoldoende, spiegels pas weer binnen therapeutische venster na staken fluvoxamine. Geen bijwerkingen carbamazepine gezien. -casus 2: significante toename spiegels carbamazepine na start fluvoxamine bij patiënt op constante dosis carbamazepine voor trigeminus neuralgie. Dosisverlaging carbamazepine hielp onvoldoende, pas na staken fluvoxamine spiegels weer normaal.	0C
Fritze J. Acta Psychiatr Scand 1991;84:583-4.	carbamazepine + fluvoxamine	- casus 1: braken, vertigo, nystagmus na 1 dosis fluvox 50 mg; fluvox gestopt, cbz-dosis verlaagd; 10 dagen na insluipen fluvox (tot 100 mg/dag) misselijk, cbz-spiegel van 7.5 naar 12.8 mg/l; klachten verdwenen na dosisverlaging fluv (75 mg/dag), cbz-spiegel 8.9 mg/l - casus 2: misselijk na insluipen fluv (tot 175 mg/dag), cbz-spiegel van 5.8 naar 9.7 mg/l; na dosisverlaging cbz en dosisverhoging fluv (200 mg/dag) geen klachten, cbz-spiegel 8.9 mg/l - casus 3: misselijk na insluipen fluv (tot 175 mg/dag), cbz-spiegel van 6.8 naar 8.9 mg/l; na dosisverlaging cbz en dosisverhoging fluv (200 mg) wel verdragen, ondanks toename cbz-spiegel naar 9.5 mg/l	2C 1C 1C
Martinelli V. Br J Clin Pharmacol 1993;36:615-6.	carbamazepine + fluvoxamine	moe, geïrriteerd, duizelig, tremor 1 week na start fluvoxamine; cbz-dalspiegel van 7.5-8.5 naar 19 µg/ml	1C

Overig	Stof	Effect
Spina E. Ther Drug Monit 1993;15:247-50.	carbamazepine + fluoxetine of fluvoxamine	geen veranderingen in steady-state spiegels cbz en cbz-epoxide na toevoegen van fluoxetine of fluvoxamine bij 15 epilepsiepatiënten ingesteld op cbz.
Gernaat HB. Am J Psychiatry 1991;148:1604-5.	carbamazepine + fluoxetine	parkinsonisme (hypertonie armen, masker, rigiditeit) 3-9 dagen na start fluoxetine bij 2 patiënten; toename cbz-spiegel van 6 naar 6.5 mg/l en van 7 naar 7.4 mg/l → Projectgroep: telt niet mee, beeld hoort niet bij cbz.
Dursun SM. Lancet 1993;342:442-3.	carbamazepine + fluoxetine	serotoninesyndroom 14 dagen na start fluoxetine, klachten verdwenen na staken. → Projectgroep: telt niet mee, beeld hoort niet bij cbz; kan bovendien bijwerking zijn.
SPC Prozac	carbamazepine + fluoxetine	verandering cbz-spiegel is waargenomen

SPC Fevarin	carbamazepine + fluvoxamine	fluvoxamine is een sterke remmer van CYP1A2 en CYP2C19. CYP2C9, CYP 2D6 en CYP3A4 worden in mindere mate geremd. Bij combinatie met o.a. carbamazepine: monitor plasmaconcentraties, effecten of bijwerkingen van carbamazepine, verlaag dosering indien noodzakelijk.
SPC Tegretol	carbamazepine + fluvoxamine	remming van de afbraak van carbamazepine kan tot verhoogde concentraties leiden en daardoor tot bijwerkingen, zoals sufheid, hoofdpijn, ataxie, diplopie en nystagmus. In geval van combinatie met de hieronder beschreven middelen moeten de plasmaconcentraties van carbamazepine gecontroleerd worden en de dosering van carbamazepine eventueel worden verlaagd: fluvoxamine.

Opmerkingen

Wergroep Interacties & MFB's 13-10-2022: data voor fluvoxamine herbeoordeeld, dit heft verder geen gevolgen voor de interactie.

Stockley: information appears to be limited to these reports. Not all patients appear to be affected, but because it's not possible to identify which patients are at risk, it would seem prudent to be alert for an increase in carbamazepine serum concentration and toxicity.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Carbamazepine + Terbinafine

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Baath NS. Can J Clin Pharmacol 2006;13:e228-31.	carbamazepine + terbinafine	<p>duizeligheid, 3 dagen na start terbinafine 250 mg/dag bij man (50) met bipolaire stoornis, ingesteld op carbamazepine 900 mg/dag (spiegel 5-7 µg/ml). Klachten verdwenen na staken terbinafine (na 14 dagen was de medicatie op). 1 maand later herstart terbinafine; binnen 3 dagen duizeligheid, nystagmus en gevoelloosheid linker gezichtshelft. Carbamazepinespiegel 17.2 µg/ml. Alle medicatie werd gestaakt, na 2 weken carbamazepinespiegel nog 2 µg/ml . Na 1 maand werd carbamazepine weer gestart en vervolgens ook bupropion en quetiapine zonder problemen. Klachten tijdens 1e kuur terbinafine werden door de patiënt pas gemeld nadat tijdens 2e kuur weer klachten optraden. Patiënt weigerde rechallengen, Co-medicatie: bupropion, quetiapine, hydrochloorthiazide, omeprazol, sildenafil.</p> <p>Auteurs: carbamazepine en terbinafine delen dezelfde metabole route via CYP3A4, 2C9, 1A2, 2C19 en 2C8; t_{1/2} carbamazepine is normaal <24 uur; in deze casus was nog een spiegel meetbaar 2 weken na staken carbamazepine. Dit kan worden verklaard door de lange t_{1/2} van terbinafine. Het metabolisme van terbinafine werd mogelijk versneld ten koste van het metabolisme van carbamazepine.</p>	1C

Opmerkingen

Stockley: "The mechanism of this interaction is unclear, as terbinafine is thought to only affect CYP2D6, which is not a major route of carbamazepine metabolism."

SPC Terbinafine Mylan, Tegretol: interactie wordt niet vermeld.

Mechanisme: niet geheel duidelijk. Mogelijk speelt competitie van CYP-enzymen een rol.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Carbamazepine + Ciprofloxacin

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Shahzadi A. Pak J Pharm Sci 2011;24:63-8.	carbamazepine + ciprofloxacin	toename AUC en Cmax carbamazepine met 50% na combinatie met ciprofloxacin toename t1/2 van 38 naar 50 uur; afname Cl en Vd. Regime: carbamazepine 200 mg alleen en een tweede keer in combinatie met ciprofloxacin 500 mg eenmalig toegediend, 8 gezonde mannen.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Tegretol	carbamazepine + ciprofloxacin	bij combinatie met ciprofloxacin: controleer plasmaconcentraties carbamazepine, zo nodig dosering verlagen.
Informatorium Medicamentorum, http://kennisbank.knmp.nl , geraadpleegd 04-04-2014.	carbamazepine	carbamazepine wordt voor ong. 65% gemetaboliseerd door cytochrom P450 (CYP), voornamelijk door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2C8, CYP1A2 en mogelijk CYP2C19. Ong. 15% wordt gemetaboliseerd via glucuronyltransferase.

Opmerkingen

Hansten: the change is large enough to cause an increased risk of carbamazepine toxicity. Consider alternative or monitor carbamazepine.

Stockley: geen informatie.

SPC Ciproxin: geen informatie.

Pubmed: geen aanvullende informatie.

GIC: ciprofloxacin is naast een sterke CYP1A2-remmer ook een matige CYP3A4-remmer.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Carbamazepine + Claritromycine/Erytromycine

F

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Tatum WO. Hosp Pharm 1994;29:45-6. + reactie 1994;29:806.	carbamazepine + claritromycine	3-4 uur na start clari: lethargie, moeheid, wazig zien, diplopie, "verwarde gedachten", misselijkheid, ataxie. Toename spiegel cbz. van 8.3 naar 15.4 µg/ml na 26 uur en totaal 2 doses clari; 2-3 dagen na staken verdwenen klachten, na 4-5 dagen was de cbz-spiegel 8.2 µg/ml. - Hese stem kan ook gevolg zijn van bestaande, niet-herkende cbz-toxiciteit ipv symptoom van luchtweg-infectie. Ook dehydratie tijdens de 10-dagen-durende infectie kan invloed hebben gehad op cbz-spiegel.	1C
Albani F. Epilepsia 1993;34:161-2.	carbamazepine + claritromycine	verdubbeling cbz-concentratie/dosis ratio tijdens claritro. Dosis cbz werd verlaagd van 800 naar 600 mg/dag op dag 2. Geen bijwerkingen.	1A
Metz DC. Dig Dis Sci 1995;40:912-5.	carbamazepine + claritromycine en omeprazol	- patiënt 1: Cmax cbz van 9.8 naar 21.8 mg/l 24 uur na eind clari+omeprazol, 1 week na staken 10.6 mg/l. Bijwerkingen traden niet op. - patiënt 2: cbz-spiegel van 7.5 naar 20.8 mg/l 3 dagen na start clari+omeprazol ondanks verlagen dosis cbz van 900 naar 700 mg/dag. Na staken clari en handhaven omeprazol normaliseerde de cbz-spiegel en werd onderhoudsdosering weer ingesteld.	1A
O'Connor NK. J Am Board Fam Pract 1994;7:489-92.	carbamazepine + claritromycine	retrospectief 5 patiënten: ondanks dosisverlaging van 30-40% toename cbz-spiegel; in 3 gevallen toxische cbz-spiegels 13.2-14.7 µg/ml, maar geen symptomen	3A
Yasui N. Int Clin Psychopharmacol 1997;12:225-9.	carbamazepine + claritromycine	toxische verschijnselen (slaperig, duizelig, ataxie) bij 4 van 7 patiënten na toevoegen claritromycine 400 mg/dag aan cbz. Klachten verdwenen binnen 5 dagen na staken claritro. Bij alle 7 was de cbz-spiegel hoger tijdens claritro, dan 1 en 4 weken na staken claritro.	3C
Hedrick R. Ther Drug Monit 1983;5:405-7.	carbamazepine + erytromycine	retrospectief: 4 kinderen (1-10 jaar) met cbz-toxiciteit: - 3 kinderen: ataxie, lethargie, vertigo, braken, sedatie 3-4 dagen na start erytro. Cbz-spiegels 16-18 µg/ml. - 1 kind: ataxie 3 dagen na start erytro. Cbz-spiegel van 7-12 naar 16 µg/ml. Na 1 jaar nogmaals start erytromycine; 4 dagen later verschijnselen van "dronken zijn" en cbz-spiegel 19 µg/ml	1C 2C
Wong YY. Clin Pharmacol Ther 1983;33:460-4.	carbamazepine + erytromycine	afname klaring carbamazepine gemiddeld 20% (5-41%) bij 8 vrijwilligers	3A
Miles MV. Ther Drug Monit 1989;11:47-52.	carbamazepine + erytromycine	toename AUC carbamazepine van 387.7 naar 516.7 mg/l.h, afname klaring van 17.1 naar 13.1 ml/min.	3A
-Jaster P. Neurology 1986;36:594-5. -Goulden KJ. J Pediatr 1986;109:135-8. -Berrettini WH. J Clin Psychiatry 1986;47:147. -Mitsch RA. DICP 1989;23:878-9. -Mesdjian E. Epilepsia 1980;21:489-96.	carbamazepine + erytromycine	verschillende casus van oa. slaperigheid, ataxie, nystagmus, onduidelijke spraak, misselijkheid, braken stupor en tremor 0,5-7 dagen na start erytromycine. Carbamazepinespiegel 22.6-29.1 mg/dl	1C

Overig	Stof	Effect
SPC Klacid	claritromycine	klinisch onderzoek: matige, maar statistisch significante verhoging cbz-spiegel
SPC Erytromycine	erytromycine	cbz-spiegel kan stijgen, bij tekenen toxiciteit cbz-dosering tijdelijk verlagen

SPC Carbamazepine	carbamazepine	cbz-spiegel kan stijgen door macroliden (bijv. erythro/claritro), controle cbz-spiegel
-------------------	---------------	--

Opmerkingen

Stockley - claritromycine: established, clinically important and potentially serious.

Stockley - erytromycine: very well documented, well established and of clinical importance. Toxiciteit treedt snel in.

Projectgroep 14-1-2003: in tekst niet stellen dat auto-inductie (door spiegelstijging) het effect op de carbamazepinespiegel weer teniet wordt gedaan (zoals bij cimetidine), want dat is niet bekend. Azitromycine niet noemen als alternatief, ook al is aangetoond dat het de cbz-kinetiek niet beïnvloedt.

Azitromycine:

- SPC Zithromax: bij vrijwilligers geen sign. effect op kinetiek cbz of actieve metaboliet.
- Rapeport WG. Br J Clin Pharmacol 1992;33:551P: geen interactie tussen azitromycine en carbamazepine.

Roxitromycine (UDH):

- SPC Rilude: er is geen klinisch significante interactie met carbamazepine.
- Saint-Salvi B.J Antimicrob Chemother 1987;20 (suppl B):121-9: roxitromycine geen effect op carbamazepine.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		