

Pimozide + CYP3A4-remmers (ex. clari/erytro)

M

642

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Flockhart DA. J Clin Psychopharmacol 2000;20:317-24. / Desta Z. Clin Pharmacol Ther 1999;65:10-20.	pimozide + claritromycine	1 casus van QT-intervalverlenging en 1 studie, toename pimozide bij combi met claritromycine.	1-2 E-F / 3B

Overig	Stof	Effect
SPC Trisporal, Ketonazole HRA, Vfend	itra/ketoconazol, voriconazol	pimozide niet gebruiken.
SPC Orap	pimozide + CYP3A4-remmers	metabolisme met name via CYP3A4 en CYP2D6 en in mindere mate door CYP1A2. In-vitro data geven aan dat mn krachtige CYP3A4-remmers de afbraak van pimozide remmen, dus gecontraïndiceerd. Verhoogde pimozidespiegels kunnen het risico op QT-verlenging doen toenemen.
Desta Z. J Pharmacol Exp Ther 1998;285:428-37. DHPBI: 1,3-dihydro-1-(4-piperidinyl)-2H-benzimidazol-2-one	pimozide	in vitro studie in human liver microsomes en recombinant human CYP450 isoforms. Pimozide is predominantly N-dealkylated to DHPBI. Potent inhibition of DHPBI formation from 10 microM pimozide was observed with ketoconazole (88%). Recombinant human CYP3A4 catalyzed DHPBI formation from 10 microM pimozide at the highest rate (V = 2.2 +/- 0.89 pmol/min/pmol P450) followed by CYP1A2 (V = 0.23 +/- 0.08 pmol/min/pmol P450), but other isoforms tested did not. The K(m) values derived with recombinant CYP3A4 and CYP1A2 were 5.7 microM and 36.1 microM, respectively. Our results suggest that pimozide metabolism is catalyzed mainly by CYP3A, but CYP1A2 also contributes. Pimozide metabolism is likely to be subject to interindividual variability in CYP3A and CYP1A2 expression and to drug interactions involving these isoforms.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 11-4-19: posaconazol toevoegen aan lijst krachtige CYP3A4-remmers.

Evaluatie Werkgroep QT-interacties 11-3-19:

- Weging risicofactoren mogelijk? Nee, de diverse methoden zijn nog in testfase en niet gevalideerd. Er wordt een zin hierover toegevoegd aan de tekst: "Er zijn meerdere methodieken voor de inschatting van risicofactoren ontwikkeld, maar deze zijn nog in de testfase en niet gevalideerd."
- Wat te doen bij meer dan 2 QT-verlengers: daar is geen uitspraak over te doen, grijs gebied. Het risico zal toenemen maar onduidelijk is met hoeveel. Er wordt een zin hierover toegevoegd aan de tekst: "Bij toevoeging van een derde QT-verlenger neemt het risico voor het ontstaan van QTc-verlenging verder toe, maar onduidelijk is met hoeveel. De som van het QT-verlengend potentieel van de drie middelen kan hiervoor een indicatie geven."

Werkgroep QT-interacties 27-11-17: bewaking op QT-interacties herzien. De tekst is hierop aangepast.

WFG 25-06-2013: er is bewijs voor claritromycine; standaardlijst CYP3A4-remmers koppelen.

Stockley: alleen claritromycine. Hansten: usually avoid; verwijst naar productinfo.

Pubmed nov 2017: geen info, behalve een review (Dresser GK. Clin Pharmacokinetics 2000;38:41-57).

Risicofactoren voor het ontstaan van QTc-verlenging en hartritmestoornissen	hypokaliëmie, cardiale voorgeschiedenis (atriumfibrilleren, ischemische hartziekte, hartfalen, linkerventrikelhypertrofie, linkerventrikeldysfunctie, (doorgemaakt) myocardinfarct, aritmie, bradycardie, plotse hartdood familie), leeftijd >70 jaar, vrouwelijk geslacht, factoren die de spiegel van de QTc-verlenger kunnen verhogen (zoals infusiesnelheid of verminderde nierfunctie).
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG QT-interacties	Ja	Ja	11 maart 2019