

Aripiprazol + CYP3A4-inductoren

M
673

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Nakamura A. Ther Drug Monit 2009;31:575-8.	aripiprazol + carbamazepine	afname spiegel aripiprazol (A) met 63.8% (273.5 → 99.1 ng/ml) en dehydroaripiprazol (DHA) met 67.0% (123.3 → 40.7 ng/ml) na toevoeging carbamazepine bij 18 Japanse patiënten met schizofrenie. Ratio A/DHA gelijk. Afname (!) ziekteverschijnselen: PANSS score van 74.7 naar 69.8 en negatieve score van 19.3 naar 17.6. Overige ziektescores geen verschil. Regime: aripiprazol 12 mg (n=3) of 24 mg (n=15) 1x daags 3-5 weken gebruikt, daarna toevoeging carbamazepine 200 mg 2 dd gedurende 1 week. → Auteurs: carbamazepine mogelijk effectief als co-medicatie, ondanks afname spiegels aripiprazol. Beperkingen studie: aripiprazol korte tijd gebruikt, patiënten waren mogelijk nog niet goed ingesteld. Carbamazepine maar 1 week gegeven, inducerend effect mogelijk nog niet maximaal.	3A
Citrome L. J Clin Psychopharmacol 2007;27:279-83.	aripiprazol + carbamazepine	afname AUC en Cmax aripiprazol (A) en dehydroaripiprazol (DHA) en toename orale Cl aripiprazol na toevoeging carbamazepine bij 6 patiënten met schizofrenie of schizo-affectieve stoornis. AUC A 70.9% (10016 → 2914 ng/h.ml), AUC DHA 68.5% (2518 → 792 ng/h.ml) Cmax A 66.1% (519 → 176 ng/ml, Cmax DHA 66.9% (118 → 39 ng/ml) Orale Cl A toename 298% (57 → 227 ml/min). Regime: fase A: aripiprazol 30 mg 1dd ged 14 dagen. Fase B: toevoeging carbamazepine gedurende 4-6 weken, dosis getitreerd naar therapeutische range (8-12 mg/l). Fase C: combinatie aripiprazol en carbamazepine met therapeutische concentratie. Spiegels bepaald aan eind fase A en begin fase C. Auteurs: wellicht aripiprazoldosis verdubbelen.	3A
Birkeland Waade R. Ther Drug Monit 2009;31:233-8.	aripiprazol + carbamazepine	lagere ratio concentratie/dosis aripiprazol en dehydroaripiprazol (met ca. 60%) bij combinatie met carbamazepine, fenytoïne of fenobarbital, tov controles op alleen aripiprazol. Analyse van bloedmonsters patiënten met TDM, hieronder 60 patiënten met alleen aripiprazol, 2 patiënten met combi aripiprazol + carbamazepine en 1 patiënt met combi aripiprazol, fenytoïne + fenobarbital. WFG 22-3-2011: niet onderbouwend voor die ene patiënt met gecombineerd gebruik fenytoïne+fenobarbital.	1A
Castberg I. Pharmacopsych 2007;40:107-10.	aripiprazol + carbamazepine	lagere ratio concentratie/dosis aripiprazol met 88% bij combinatie met carbamazepine (n=1) tov controles op alleen aripiprazol. Analyse van bloedmonsters patiënten met TDM, hieronder 23 patiënten met alleen aripiprazol en 1 patiënt met combi aripiprazol + carbamazepine.	1A
SPC Abilify	aripiprazol + carbamazepine	afname Cmax en AUC aripiprazol met 68% resp 73%. Afname Cmax en AUC dehydroaripiprazol met 69% resp 71%. Zie opmerkingen.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC + Scientific discussion Abilify	aripiprazol + inductoren	dosering aripiprazol verdubbelen bij combinatie met carbamazepine. Bij andere krachtige inductoren CYP3A4 soortgelijke dosisverhoging. Na staken inductor dosering weer verlagen. Dosering: aripiprazol is effectief in bereik 15-30 mg/dag. Aanbevolen dosering 15 mg/dag, max. 30 mg/dag. Verhoogde werkzaamheid bij doseringen hoger dan 15 mg/dag niet aangetoond, maar kan voor individuele patiënten voordelen hebben. Scientific discussion Abilify: in dose-finding studies gekeken naar doseringen van 2-30 mg. In één studie waren 2 en 10 mg niet effectiever dan placebo. De 15 en 30 mg waren wel effectief en beiden even effectief. In een andere studie waren 10, 15 en 20 mg allen effectief. De CPMP concludeert dat in korte termijn behandeling de doseringen 10-30 mg effectief zijn. Optimale dosis niet vastgesteld. De lange termijn studies zijn allen uitgevoerd met 15 of 30 mg aripiprazol. Geen verschil in effectiviteit gezien.
SPC Diphantoïne Fenobarbital, Mycobutin, Mysoline, Rifadin, Tegretol	diverse inductoren	inducerend effect op leverenzymen. Aripiprazol wordt niet bij naam genoemd.
McGrane IR. J Pharm Pract 2018;31:361-3 TDM Monografie aripiprazol. http://tdm-monografie.org/monografie/aripiprazol , geraadpleegd 16-11-2018.	aripiprazol + oxcarbazepine	opname wegens toegenomen agressie bij jongen (10 jr, 33 kg) met autisme, PTSS en ADHD op oxcarbazepine 600 mg 2 dd en aripiprazol 20 mg 1dd; Cmin aripiprazol 99.8 ng/ml (ther range: 150-500 ng/ml), dehydroaripiprazol 53.5 ng/ml; beide middelen gestopt, vervangen door olanzapine. Auteurs schatten bij deze jongen afname aripiprazol C/D ratio met 68% ten opzichte van aripiprazol C/D ratio bij jongeren zonder gebruik inductor. Patiënt was extensive metabolizer van CYP2D6 + CYP2C9 en intermediate metabolizer van CYP2C19. Auteurs: DIPS score 4 (interaction possible). GIC komt op score 2-3. TDM Monografie: aripiprazol therapeutische spiegels 100-300 µg/l, dehydroaripiprazol tijdens therapeutisch gebruik aanwezig in concentraties rond de 30-110 µg/l. →WFG 11-12-18: casus niet onderbouwend, oxcarbazepine niet koppelen. Niet bekend hoe lang combinatie werd gebruikt (i.i.g. vanaf 1 maand voor opname) en geen uitgangsspiegels. Beide stoffen vrijwel gelijktijdig gestopt, dus ook niet bekend wat effect van staken oxcarbazepine was. Opwindings/apathie zijn bijwerkingen van oxcarbazepine. C/D ratio is nutteloze parameter.

Opmerkingen

WFG 12-12-17: standaardlijst CYP3A4-inductoren herzien; deze bestaat uit: carbamazepine, efavirenz, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, mitotaan, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine.

Stockley: it is recommended that the dose of aripiprazole is doubled when it is taken with carbamazepine. Other potent inducers of CYP3A4 are expected to have similar effects and an increase of the dose of aripiprazole may also be necessary if these drugs are given.

Hansten: if possible, use an alternative to one of the drugs. If the combination is used, monitor for altered aripiprazole effect if the inducer is started, stopped or changed in dosage.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	11 december 2018