

Aripiprazol + CYP2D6-remmers

M 675

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Abilify	aripiprazol + kinidine	toename AUC aripiprazol met 107%, Cmax gelijk en afname AUC en Cmax van actieve metaboliet met 32% resp 47%; gezonde vrijwilligers. Dosering aripiprazol verlagen tot ongeveer de helft bij combinatie met kinidine.	1A
Nemoto K. Ther Drug Monit 2012;34:188-92.	aripiprazol + paroxetine	stijging spiegel aripiprazol 1.7x (188.5 → 328.3 ng/ml), actieve metaboliet dehydroaripiprazol met 7% (84.6 → 90.9 ng/ml) en aripiprazol+dehydroaripiprazol 1.5x (273.1 → 419,2 ng/ml) door paroxetine 20 mg/dag Regime: aripiprazol steady state; paroxetine 10 mg/dag gedurende 1 week, vervolgens 20 mg gedurende 1 week; 14 Japanse patiënten met schizofrenie. The Drug-Induced Extra-Pyramidal Symptoms Scale scores remained unchanged during the study.	3A
Azuma J. Eur J Clin Pharmacol 2012;68:29–37. DOI 10.1007/s00228-011-1094-4 IM = intermediate metabolizer = verlaagde metabole capaciteit EM = extensive metabolizer = 'normale' metabole capaciteit;	aripiprazol + paroxetine	- EM (n=5): toename AUC 2.4x (582 → 1374 ng.h/ml) en Cmax 1.4x (12.6 → 17.7 ng/ml), t _{1/2} van 60.7 naar 111 h; afname CL/F aripiprazol 1.6x (5.42 → 2.22 l/h) - IM (n=7): toename AUC 1.3x (1316 → 1703 ng.h/ml), Cmax 1.3x (14.5 → 18.1 ng/ml), t _{1/2} van 106.6 naar 129 h; afname CL/F met 23% (2.32 → 1.78 l/h) Regime: aripiprazol 3 mg 1-malig, paroxetine 20 mg/dag gedurende 7 dagen (steady state)	3A
Birkeland Waade R. Ther Drug Monit 2009;31: 233-8. ARI = aripiprazol DARI = dehydroaripiprazol C:D ratio = dose-adjusted serum concentration	aripiprazol + fluoxetine/ paroxetine/	bloedmonsters uit TDM-database: 79 alleen ARI (= controle) vs 12 ARI + CYP2D6-remmers (fluoxetine n=9, paroxetine n=3) C:D ratio nM/mg: ARI: 26.8 vs 38.8 (+45%) DARI: 9.3 vs 7.2 (-22%) ARI+DARI: 36.6 vs 46.2 (+26%) the observed 45% higher mean C:D ratio of aripiprazole when coadministered with a CYP2D6 inhibitor is of such a magnitude that dose adjustments of aripiprazole should be considered.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Abilify	aripiprazol + CYP2D6-remmers	Van andere krachtige remmers van CYP2D6, zoals fluoxetine en paroxetine, kan vergelijkbaar effect worden verwacht. Bij steady-state vertegenwoordigt de actieve metaboliet dehydro-aripiprazol ong. 40% van de aripiprazol-AUC in het plasma.

Aung GL. Ann Pharmacother 2010;44:1850-4. doi: 10.1345/aph.1P139. ART = emtricitabine/tenofovir 200/300 mg/dag + ritonavir 100 mg/dag + darunavir 800 mg/dag	aripiprazol + ritonavir	ziekenhuisopname vanwege koorts, hoesten, hoofdpijn, nekstijfheid, rugpijn, misselijkheid, buikpijn en wazig zien, 1 maand na verhogen aripiprazol dosering naar 50 mg/dag bij HIV-geïnfekteerde man (43) sinds 9 maanden op ART symptomen verbeteren, ontslag ziekenhuis; na 1 maand weer opname met zelfde klachten; volgens patiënt is ART gestopt, datum niet bekend, maar ART wel actueel in medicatieoverzicht. ART weer gestart, klachten verbeteren, ontslag na 7 dagen bij follow-up na 19 dagen geen CNS-toxiciteit 49 dagen na herstart ART, aripiprazolspiegel 1100 ng/ml (ther range 100-200), geen CNS-toxiciteit; niet bekend piek of dalspiegel. Daarna geen spiegels meer gemeten, want patiënt niet meer in systeem. Auteurs: spontane verbetering van klachten tijdens opname kan worden verklaard door pijnmedicatie en andere ondersteunende en symptomatische zorg. → WFG: niet onderbouwend. Patient gebruikte al ART, klachten treden op na dosisverhoging aripiprazol en er wordt hoge dosis gebruikt. Later treden klachten dus mogelijk ook op na staken ART en verbeteren na herstart ART.
Huang L. J Clin Psychopharmacol 2011;31: 376. Letter to the editor.	aripiprazol + fluoxetine	Neutropenie en leukopenie (WBC $4.0 \times 10^9/l$) bij man (42) op aripiprazol + fluoxetine vanwege schizofrenie en obsessieve compulsieve stoornis. 2 weken voor opname risperidon vervangen door aripiprazol 10 mg/dag, fluoxetine al in gebruik. Voor start aripiprazol baseline WBC $5.0 \times 10^9/l$ Aripiprazol verhoogd naar 15 mg/dag. Na 1 maand WBC $3.9 \times 10^9/l$ en neutrofielen $1.9 \times 10^9/l$. Vanwege verergering psychische klachten aripiprazol naar 20 mg/dag. Na 28 dagen WBC $3.0 \times 10^9/l$ en neutrofielen $1.6 \times 10^9/l$. Aripiprazol in 7 dagen verlaagd naar 10 mg/dag, WBC $2.8 \times 10^9/l$ en neutrofielen $1.4 \times 10^9/l$. Aripiprazol gestopt, na 3 dagen bloedbeeld normaal. Vanwege verergering psychische klachten aripiprazol 10 mg/dag hervat, na 1 week WBC $2.6 \times 10^9/l$, aripiprazol vervangen door risperidon, na 2 weken WBC $5.6 \times 10^9/l$. → WFG: geen bewijs voor interactie, want niet bekend wat effect aripiprazol zou zijn zonder fluoxetine. Leukopenie en neutropenie kan ook optreden met alleen aripiprazol.
Duggal HS. Am J Psychiatry 2005;162:397-8. Letter to the editor.	aripiprazol + fluoxetine	Symptomen neuroleptic syndroom (psychomotore retardatie, mask-like facies, ernstige rigiditeit, cog-wheeling, speekselvloed, tremors, koorts en tachycardie) en acathisie 2 weken na start aripiprazol 30 mg/dag en fluoxetine 20 mg/dag. Aripiprazol 2 dagen voor opname gestopt. Bij opname fluoxetine gestopt en symptomatische behandeling gestart; herstel binnen 1 week WFG: geen bewijs voor interactie, want niet bekend wat effect aripiprazol zou zijn zonder fluoxetine. Speekselvloed en tachycardie kan ook door alleen aripiprazol. Antipsychotica kunnen acathisie en parkinsonisme veroorzaken. Ook hoge startdosering aripiprazol gebruikt (normaal start 10-15 mg, evt verhogen tot 30 mg).

Bostankolu G. Ther Adv Psychopharmacol 2015;5:138-40. Letter to the editor.	aripiprazol + fluoxetine	spierpijn, tremor, rigiditeit, acathisie, ataxie, agitatie, zweten en tachycardie 4 dagen na start fluoxetine 20 mg/dag bij een vrouw (20) sinds 7 weken op aripiprazol. Sertraline 50-100 mg/dag was gedurende 7 jaar gebruikt, maar gestopt 2 dagen na start fluoxetine. Fluoxetine gestopt, aripiprazol 3 dagen later gestopt. 10 dagen na eerste symptomen, serotonine syndroom vastgesteld op basis van Hunter criteria (oa oculaire clonus, hyperreflexie, induceerbare clonus, geen pyrexie). Na 2 weken alle klachten verdwenen. Auteurs: niet waarschijnlijk dat serotonine syndroom is veroorzaakt door alleen fluoxetine, want sertraline gedurende 7 jaar gaf geen klachten. Sertraline is in vitro sterkere remmer van serotonine heropname. → WFG: geen bewijs voor interactie, want tijdsbeloop opvallend (serotonine syndroom vaak binnen 24-48 uur en vaak snel herstelt na stoppen, in dit geval kenmerkende symptomen pas 6 dagen na stoppen fluoxetine en 3 dagen na stoppen aripiprazol. En farmacologisch niet te verklaren (aripiprazol is 5HT2a-antagonist)
NVZA TDM Monografieën http://tdm-monografie.org/monografie/aripiprazol . Geraadpleegd 12-11-2015.	aripiprazol + CYP2D6 / CYP3A4- remmers	controle van serum concentraties 1-2 weken na starten van een CYP-remmer (2D6/3A4) zou van toegevoegde waarde kunnen zijn. De optimale concentratie in relatie tot effectiviteit en bijwerkingen van aripiprazol plus dehydroaripiprazol is onbekend. Populatiewaarden liggen tussen 150–400 µg/l.

Opmerkingen

WFG 24-11-2015: wordt actie Ja. Advies: heroverweeg gebruik van de combinatie (bij EM). Als de combinatie toch nodig is, monitor aripiprazolspiegel en op bijwerkingen. In de achtergrondtekst de verschillende mate van metabolisatie vermelden. Bij PM/IM hoeft niets.

WFG 14-7-2015: bupropion toevoegen aan standaardlijst CYP2D6-remmers.

WFG 16-10-07: haloperidol ontkoppeld, verwijderd uit lijst sterke CYP2D6-remmers want geen onderbouwing.

Stockley: information is limited, but a pharmacokinetic interaction between fluoxetine or paroxetine and aripiprazole would appear to be established.

Am J Health-Syst Pharm 2003;60:2437-45: "its major metabolite, dehydro-aripiprazole, has demonstrated similar affinities for D2 receptors."

J Clin Pharmacol 2004;44:179-187 Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers: "the occurrence of an adverse event did not appear to depend on aripiprazole plasma concentrations."

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	24 november 2015