

Onderbouwend	Stof	Effect	Code															
Todor I. J Pharm Pharm Sci 2016;19:198-207.	atomoxetine + bupropion	<ul style="list-style-type: none"> <li>●Extensive metabolizers (EM, n=18): Atomoxetine: toename AUC 5.1x en Cmax 1.7x; t1/2 van 4.4 naar 13.9 h. Actieve metaboliet 4-OH-atomoxetine-O-glucuronide: afname AUC met 33% (5750→3860 ng.h/ml) en Cmax met 70% (707→212 ng/ml); t1/2 van 5.7 naar 13.5 h.</li> <li>●Poor metabolizers (PM, n=2): Atomoxetine: toename AUC 1.3x, geen wijziging Cmax; t1/2 van 14.8 naar 17.4 h. Actieve metaboliet: toename AUC 1.3x en afname Cmax met 14%; t1/2 van 16.6 naar 25.1 h.</li> </ul> Regime: dag 1 atomoxetine 25 mg eenmalig, dag 2 t/m 4 bupropion 150 mg 1 dd, dag 5 t/m 8 bupropion 300 mg 1 dd, dag 9 atomoxetine 25 mg + bupropion 300 mg; studie met 20 gezonde personen, waarvan 18 EM en 2 PM.	3A															
Kratochvil CJ. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2005;44:915-24	atomoxetine + fluoxetine  A = atomoxetine F = fluoxetine P = placebo	toename Cmax atomoxetine 3.4x door fluoxetine; grotere toename bloeddruk en hartslag en groter gewichtsverlies in combinatiegroep: <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>groep</th> <th>A/F</th> <th>A/P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>bloeddruk diastolisch (mmHg):</td> <td>+5.2</td> <td>+0.3</td> </tr> <tr> <td>bloeddruk systolisch (mm Hg):</td> <td>+3.1</td> <td>-0.14</td> </tr> <tr> <td>hartslag (slag/min):</td> <td>+11.9</td> <td>+6.5</td> </tr> <tr> <td>gewichtsverlies (kg):</td> <td>-1.0</td> <td>-0.4</td> </tr> </tbody> </table> Overige bijwerkingen geen verschil. Regime: fluoxetine 20 mg 1 dd of placebo gedurende 3 weken; daarna combinatie met atomoxetine gedurende 5 weken, start 0.5 mg/kg/dag, opgebouwd naar 1.36 mg/kg/dag in fluoxetinegroep en 1.52 mg/kg/dag in placebogroep; studie met 143 kinderen met ADHD + symptomen depressie of angststoornis.	groep	A/F	A/P	bloeddruk diastolisch (mmHg):	+5.2	+0.3	bloeddruk systolisch (mm Hg):	+3.1	-0.14	hartslag (slag/min):	+11.9	+6.5	gewichtsverlies (kg):	-1.0	-0.4	3B
groep	A/F	A/P																
bloeddruk diastolisch (mmHg):	+5.2	+0.3																
bloeddruk systolisch (mm Hg):	+3.1	-0.14																
hartslag (slag/min):	+11.9	+6.5																
gewichtsverlies (kg):	-1.0	-0.4																
Paulzen M. Int J Neuropsychopharmacol 2008;11:289-91	atomoxetine + paroxetine	toename serumspiegel atomoxetine 2.2-4.6x na toevoegen paroxetine bij man (38) met ADHD. Serumspiegels op verschillende tijden na inname atomoxetine vergeleken: 30 minuten na inname toename 2.2x; na 120 min 3x; na 240 minuten 4.6x. Atomoxetine 30 mg 3 dd, paroxetine 10 mg 1 dd. Spiegels gemeten voor en 14 dagen na toevoegen paroxetine. Combinatie werd bewust toegepast om groter therapeutisch effect atomoxetine te krijgen.	1A															
Belle DJ. J Clin Pharmacol 2002;42:1219-27	atomoxetine + paroxetine	toename AUC atomoxetine 6.5x, toename Cmax 3.5x, t1/2 van 3.9 naar 10 h na toevoeging paroxetine. Geringe invloed op bloeddruk en hartslag. De remming door paroxetine resulteert in kinetiek vergelijkbaar met poor-metabolisers CYP2D6. Regime: periode 1: 9 doses atomoxetine 20 mg 2dd; periode 2: paroxetine 20 mg 1dd + placebo op dag 1 t/m 11, paroxetine 20 mg 1dd + atomoxetine 20 mg 2 dd op dag 12 t/m 17; 22 vrijwilligers (extensive metabolisers).	3A															
	atomoxetine + fluoxetine	Data on file bij Lilly: vergelijkbare kinetische resultaten in een studie met fluoxetine	0A															

Overig	Stof	Effect
SPC Strattera + Sauer J-M. Clin Pharmacokinet 2005;44:571-90	atomoxetine kinetiek	belangrijkste oxidatieve metaboliet die wordt gevormd, is 4-OH-atomoxetine dat snel wordt geglycuronideerd. 4-OH-atomoxetine is equipotent aan atomoxetine, maar circuleert in veel lagere concentraties in plasma (Micromedex: ongeveer 1%). Hoewel 4-OH-atomoxetine voornamelijk wordt gevormd door CYP2D6, kan het in personen met een gebrek aan CYP2D6-activiteit worden gevormd door diverse andere CYP-P450-enzymen, maar in een trager tempo. Atomoxetine wordt ook omgezet via CYP2C19 in N-desmethylatomoxetine en daarnaast via benzyhydroxylatie in 2-hydroxymethylatomoxetine.
SPC Strattera	atomoxetine	- Interacties: atomoxetine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6. Bij snelle metaboliseerders CYP2D6 (meerderheid van de bevolking), kunnen CYP2D6-remmers de C <sub>ss</sub> van atomoxetine verhogen tot niveaus als waargenomen bij trage metaboliseerders (ong. 7% bevolking). Bij gelijktijdig gebruik 2D6-remmers kan het nodig zijn de dosis langzamer op te bouwen. In-vitro-studie: bij trage metaboliseerders CYP2D6 is geen verandering plasmaconcentraties atomoxetine te verwachten. - Dosering: startdosis 0,5 mg/kg, daarna opbouwen op basis van effectiviteit en verdraagbaarheid. Voor patiënten met een bekende trage metabolisatie dient een lagere startdosering en een langzamere dosistitratie overwogen te worden. - Klachten en symptomen bij overdosering: meldingen tijdens PMS van acute en chronische overdosering: somnolentie, agitatie, hyperactiviteit, abnormaal gedrag, gastro-intestinale symptomen en symptomen door activering sympathisch zenuwstelsel (mydriasis, tachycardie en droge mond). Klacht licht tot matig.
SPC Seroxat, Prozac	paroxetine, fluoxetine	remming van CYP2D6 door paroxetine en fluoxetine kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van atomoxetine.
Wernicke JF. J Clin Psychiatry 2002;63 Suppl 12:50-5.	atomoxetine	the cytochrome P450 2D6 metabolism of patients seems to have little effect on safety or tolerability of the drug.

### Opmerkingen

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

Idem 13-09-2011: actie Nee (besluit WFG 22-03-2005) wijzigen in actie Ja. Atomoxetine wordt altijd ingesteld op basis van effectiviteit en verdraagzaamheid, echter wel waarschuwen dat atomoxetinespiegel kan stijgen na toevoegen van een CYP2D6-remmer of dat effect atomoxetine veel sneller bereikt wordt na toevoegen aan een CYP2D6-remmer.

Idem 13-09-2011: kinidine ook koppelen ondanks geen bewijs: is sterkste CYP2D6-remmer en wordt zo weinig meer gebruikt dat bewijs er ook niet zal komen.

Stockley: an established pharmacokinetic interaction. Although the clinical relevance of this effect has not been directly assessed, the suggestions of the manufacturer seems a sensible precaution. It would also seem prudent to be alert of the possibility of an increase in adverse effects if CYP2D6 inhibitors are given to patients taking atomoxetine.

Hansten: geen informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	13 september 2011