

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Joos AA. J Clin Psychopharmacol 1998;18:83-5.	clozapine + rifampicine	rusteloosheid, slaapstoornis, indruk te worden uitgelachen, 3.5 weken na start rifampicine 600 mg/dag vanwege tuberculose bij schizofrene man (33) op clozapine 400 mg/dag; afname C _{min} clozapine van ong. 250 naar 40 ng/ml. Geen afname klachten na verhogen clozapine naar 600 mg/dag. 3 dagen na vervangen rifampicine door ciprofloxacine en verlagen clozapine naar 400 mg/dag weer therapeutische clozapinespiegel. Na 70 dagen bleek de spiegel 60% hoger dan uitgangswaarde vóór antibioticagebruik. Auteurs: "clozapine serum concentrations increased only 3 days after discontinuation (although we had reduced the dosage from 600 to 400 mg/day), which is unusual because rifampicin enzyme induction often last for more than 1 week." → GIC: rifampicine werd al 50 dagen gebruikt toen het werd vervangen door ciprofloxacine. Na 70 dagen clozapine + ciprofloxacine clozapinespiegel 60% hoger dan uitgangswaarde zonder antibiotica. → GIC: in de tabel op. p. 84 staat <u>ng/l</u> , dit lijkt een fout, GIC gaat uit van <u>ng/ml</u> .	1D
Jerling M. Ther Drug Monit 1994;16:368-74.	clozapine+ carbamazepine	TDM-data van 124 patiënten op clozapine en 17 op clozapine+ carbamazepine. Met carbamazepine vs zonder carbamazepine: - clozapinespiegel lager 117 vs 357 ng/ml - ratio clozapinespiegel/clozapinedosis lager 0.39 vs 0.78 ng/ml/mg/dag.	3A
Tiihonen J. Pharmacopsychiatry 1995;28:26-8.	clozapine+ carbamazepine	6 patiënten op carbamazepine krijgen clozapine (300-900 mg/dag), na 8 weken switch van carbamazepine naar oxcarbazepine. Met carbamazepine vs met oxcarbazepine: afname clozapinespiegel met 40-50%. Geen verandering in klinische toestand bij 4 patiënten, verbetering bij 1 patiënt, ernstige bijwerkingen bij 1 patiënt, waarschijnlijk door stijging clozapinespiegel na staken carbamazepine.	3A
Raitasuo V. Psychopharmacology (Berl). 1994;116:115-6.	clozapine+ carbamazepine	switch van carbamazepine naar oxcarbazepine bij 2 patiënten op clozapine. Met carbamazepine vs met oxcarbazepine: clozapinespiegel lager 1.4 vs 1.7 µmol/l in week 3 bij patiënt op clozapine 800 mg/dag; en 1.5 vs 3.0 µmol/l in week 4 bij patiënt op clozapine 600 mg/dag.	1A
Raitasuo V. Am J Psychiatry 1993;150:169.	clozapine+ carbamazepine	toename clozapinespiegel van 1.4 naar 2.4 µmol/l binnen 2 weken na staken carbamazepine bij 1 patiënt op clozapine 800 mg/dag, en van 1.5 naar 3.0 µmol/l bij 1 patiënt op clozapine 600 mg/dag.	1A

Miller DD. J Clin Psychiatry 1991;52:23-5.	clozapine + fenytoïne	# 1: afname clozapinespiegel van 295.9 naar 48.7 ng/ml, 2 weken na start fenytoïne 300 mg/dag bij man op clozapine 400 mg/dag. Verbetering klinische toestand na verhogen clozapine naar 500 mg/dag. # 2: afname clozapinespiegel van 940.5 naar 334.7 ng/ml en verergering psychosebinnen 2 weken na start fenytoïne 300 mg/dag bij vrouw op clozapine 250 mg/dag. Verbetering klinische toestand na verhogen clozapine naar 400 mg/dag. →GIC: bij #1 onduidelijk of er verslechtering optrad na toevoegen fenytoïne; het artikel vermeldt wel 'verbetering klachten na verhogen clozapine-dosering'.	1D 1D
Mujeeb U Shad. J Pharm Technol 2004;20:280-2.	clozapine + fenytoïne	schizofrene vrouw op clozapine 900 mg/dag + fenytoïne 400 mg/dag. Clozapine gestaakt (neutropenie), en fenytoïne uitgesloten. Herstart clozapine 300 mg/dag. Met fenytoïne+clozapine 900 mg/dag vs zonder fenytoïne bij lagere clozapinedosering 300 mg/dag: clozapinespiegel 114 vs 137 ng/ml. Fenytoïne gestart 3 maanden vóór clozapine. Na verhogen clozapine van 650 naar 900 mg/dag trad neutropenie en granulocytopenie op (WBC $3.1 \times 10^9/l$, ANC $1.3 \times 10^9/l$). Herstel na staken fenytoïne. Auteurs: "Neutropenia resolved after phenytoin was discontinued, even though the clozapine levels achieved after phenytoine discontinuation were even higher than those when phenytoin was coadministered."	1A
Facciola G. Ther Drug Monit 1998;20:628-30.	clozapine + fenobarbital	7 schizofrene patiënten op clozapine + fenobarbital, 15 patiënten op alleen clozapine. Met fenobarbital vs zonder fenobarbital: spiegel clozapine lager 232 vs 356ng/ml, spiegel clozapine N-oxide hoger 115 vs 53 ng/ml, ratio norclozapine/clozapinehoger 0.85 vs 0.49, ratio clozapine N-oxide/clozapine hoger 0.57 vs 0.16. Geen verschil in norclozapinespiegels tussen beide groepen.	3A
Lane HY. J Clin Psychiatry 1998;59:131-3.	clozapine + fenobarbital	schizofrene patiënt op clozapine 400 mg/dag en fenobarbital 60 mg/dag. 4 weken na staken fenobarb: toename spiegel clozapine van 346 naar 602 ng/ml, desmethylclozapine van 241 naar 280 ng/ml en clozapine N-oxide van 65 naar 96 ng/ml en optreden sedatie en slaperigheid. → GIC: score A (gescoord op kinetisch effect), want de gemelde sedatie en slaperigheid treden pas op na staken fenobarbital (en zijn kennelijk het gevolg van stoppen van de interactie).	1A

Overig	Stof	Effect
Gerson SL. Lancet 1991;338:262-3.	clozapine + carbamazepine	man (45) ontwikkelt fatale agranulocytose tijdens clozapinegebruik. Comedicatie oa carbamazepine. Van carbamazepine is neutropenie, agranulocytose en aplastische anemie gemeld. Niet duidelijk of agranulocytose gevolg is van alleen clozapine of dat carbamazepine mogelijk ook een rol heeft gespeeld. → WFG: casus niet onderbouwend.

Müller T. Lancet 1988;2:1500.	clozapine + carbamazepine	man (76) ontwikkelt neuroleptic syndroom tijdens gebruik bromperidol. Klachten verdwijnen na staken bromperidol. Carbamazepine wordt gestart, vervolgens lithium toegevoegd. 3 dagen na staken lithium, clozapine toegevoegd. Na 3 dagen symptomen van neuroleptic syndroom: spierstijfheid, milde koorts, tachycardie, zweten en slaperigheid. CK-waarden 134 U/l. Symptomen verdwijnen na staken clozapine. → WFG: casus niet onderbouwend; bijwerkingen van clozapine zijn oa. tachycardie, slaperigheid, voorbijgaande temperatuurverhoging, stoornis in zweet- en temperatuurregulatie, stijging CK-waarden (bron: Informatorium 2008).
SPC Leponex	clozapine + inductoren	geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP-enzymen induceren en waarmee interacties met clozapine zijn gemeld, zijn bijvoorbeeld carbamazepine (mag niet samen met clozapine worden gebruikt door het myelosuppressief potentieel), fenytoïne en rifampicine.
SPC Tegretol	clozapine + carbamazepine	de dosering van clozapine dient zo nodig te worden aangepast.
SPC Rifadin, Diphantoïne-Z, Fenobarbital PCH, Mycobactin	div. inductoren	noemt clozapine niet.

Opmerkingen

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

Stockley (rifampicine): "Clozapine serum levels should be well monitored is rifampicine is added, being alert for the need to increase its dosage. An alternative (as in this case) is to use an other antibacterial".

Stockley (anti-epileptica): "Monitor symptoms and be alert for the need to increase the clozapine dosage if any of these drugs are given concurrently, and reduce the dosage if they are withdrawn."

Hansten: "Although more information is needed, one should monitor for altered clozapine response if carbamazepine therapy is initiated, discontinued or changed is dosage."

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	17 december 2017

Clozapine + Omeprazol

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Mookhoek EJ. Pharm World Sci 2004;26:180-2.	clozapine + omeprazol	toename clozapinespiegel van 445 naar 579 µg/l na vervanging omeprazol door pantoprazol bij 3 niet-rokende patiënten op clozapine. Afname clozapinespiegel van 364 naar 323 µg/l bij 10 rokers, dit leidde niet tot klinische verschijnselen. Regime: clozapine gem. 423 mg/dag, omeprazol gem. 31 mg/dag, pantoprazol gem. 55.4 mg/dag. Studie onder 13 patiënten, clozapinespiegels bepaald 7 weken voor en 3-14 weken na vervanging omeprazol. Auteurs: bij niet-rokers valt inductie CYP1A2 weg als omeprazol stopt, daarom toename clozapinespiegel. Bij rokers nog steeds inductie CYP1A2, daarom daar nauwelijks effect te zien na stoppen omeprazol.	3A
Frick A. Pharmacopsychiatry 2003;36:121-3.	clozapine + omeprazol	# 1: afname clozapinespiegel van 762 naar 443 ng/ml 5 dagen na start omeprazol 40 mg/dag bij man (72) met schizoaffectieve stoornis op clozapine 325 mg/dag. Clozapinespiegel 7 dagen na start omeprazol 510 ng/ml; na 14 dagen 385 ng/ml. Geen klinische verschijnselen gezien. Man rookte 20 sigaretten/dag. # 2: afname clozapinespiegel van 369 naar 204 ng/ml 7 dagen na start omeprazol 60 mg/dag bij vrouw (31) met schizoaffectieve stoornis op clozapine 325 mg/dag. Clozapinespiegel 14 dagen na start omeprazol 207 ng/ml. Geen klinische verschijnselen gezien. Vrouw rookte 15 sigaretten/dag.	1A 1A

Overig	Stof	Effect
SPC Leponex	clozapine + omeprazol	middelen waarvan bekend is dat zij CYP1A2 induceren, zoals omeprazol, kunnen aanleiding geven tot een afname van de clozapinespiegels.
SPC Losec	omeprazol	in studies vertoont omeprazol in herhaalde doseringen van 20-40 mg geen interactie met de substraten voor CYP1A2 (cafeïne, fenacetine, propranolol).

Opmerkingen

WFG 26-1-2010: omeprazol toevoegen aan bestaande interactie.

Hansten: no specific action is required, but be alert for evidence of the interaction.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 januari 2010