

**sertraline**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Alderman J. ClinTher 2005;27:1050-63.</p> <p>Emaxinc<sub>0-24</sub> = maximale positieve verandering in QTc interval in periode 0-24 uur na toediening. Emaxdec<sub>0-24</sub> = maximale negatieve verandering in QTc interval in periode 0-24 uur na toediening. AUEC = area under effect curve.</p>	pimozide + sertraline	<p>toename AUC pimozide 1.4x (1.1 → 1.5 ng/ml) en toename Cmax 1.35x (33.4 → 45.9 ng.h/ml bij combinatie pimozide + sertraline in vergelijking met pimozide alleen.</p> <p>Toename Emaxinc<sub>0-24</sub> met 19.2 msec (388.7 → 407.9 msec), afname Emaxdec<sub>0-24</sub> met -15.3 msec. Geen significant verschil in AUEC<sub>0-24</sub>.</p> <p>Geen verlenging QTc interval &gt;15%. Bij 1 persoon verlenging van 375 → 408 msec (8.8%).</p> <p>Regime: pimozide 2 mg op dag 1 en 39, sertraline start 50 mg op dag 18, daarna opgebouwd tot max 200 mg, toegediend t/m dag 46. Studie onder 15 personen.</p> <p>→GIC: normale dosering pimozide 1-8 mg 1 dd. In deze studie lage dosering gegeven en pimozide slechts 2x éénmalig toegediend omdat men risico's anders te groot vond worden. →WFG: score A voor wijziging kinetische parameters Emaxinc en Emaxdec.</p>	3A
SPC Orap	pimozide + sertraline	<p>toename Cmax en AUC pimozide met 40% na toevoeging pimozide 2 mg éénmalig aan sertraline in vergelijking met alleen pimozide. → GIC: gegevens waarschijnlijk afkomstig uit Alderman 2005; getallen komen overeen en fabrikant stuurt deze studie op na vraag waar gegevens vandaan komen.</p>	1A

Overig	Stof	Effect
<p>McIntyre IM. J ForensicSci 1997;42:951-3.</p> <p>+ Desta Z. J Forensic Sci1999;44:231-2. commentaar</p>	pimozide + sertraline	<p>overlijden man (22) na overdosis pimozide, moclobemide en sertraline. Man was voor overlijden aan het hallucineren en erg slaperig. Bloedspiegels individuele farmaca niet dusdanig hoog om overlijden te verklaren, dit is door combinatie gebeurd. Auteurs suggereren als doodsoorzaak serotoninesyndroom.</p> <p>→ WFG: niet onderbouwend want niet duidelijk of verschijnselen door combinatie pimozide + sertraline komen.</p> <p>Commentaar: auteurs betwijfelen of overlijden door serotoninesyndroom kwam, maar denken dat cardiotoxiciteit door te hoge concentraties pimozide een mogelijkheid is. Hallucinaties en slaperigheid zijn karakteristiek voor pimozide toxiciteit.</p>
SPC Orap	pimozide + SSRI's	<p>gelijktijdig gebruik met SSRI's zoals sertraline is gecontra-indiceerd. CYP1A2 kan bijdragen aan metabolisme pimozide; theoretische mogelijkheid van interacties met remmers van dit enzym zoals fluvoxamine.</p>
SPC Zoloft	pimozide + sertraline	<p>gelijktijdige toediening met pimozide is gecontra-indiceerd.</p>

**Opmerkingen**

De Werkgroep QT-interacties heeft de bewaking op QT-interacties herzien. De tekst bij deze interactie is hierop aangepast.

Hansten: avoid combination.

Stockley: evidence is limited, however the interaction is potentially severe as raised pimozide levels cause torsade de pointes arrhythmias, which can be fatal.

WHO Drug Information 2002;16:231: concomitant administration of sertraline hydrochloride and pimozide should be contra-indicated.

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	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WG QT-interacties	Ja	Ja	11 maart 2019

# Pimozide + SSRI's

fluoxetine/fluvoxamine/paroxetine

B

Effect: toename pimozide

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC Orap	pimozide + paroxetine	toename AUC pimozide met 150% en toename Cmax met 62% na toevoeging pimozide 2 mg éénmalig aan paroxetine 60 mg in vergelijking met alleen pimozide. Geen significante toename QTc-interval. Gelijktijdig gebruik met SSRI's zoals paroxetine is gecontra-indiceerd.	1A
SPC Seroxat	pimozide + paroxetine	toename spiegel pimozide met gem. 2.5x na toevoeging pimozide 2 mg éénmalig aan paroxetine 60 mg in vergelijking met alleen pimozide. Paroxetine niet combineren met pimozide. Vanwege smalle therapeutische index pimozide en mogelijkheid van pimozide om QT-interval te verlengen is combinatie gecontra-indiceerd.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Orap	pimozide+ fluvoxamine	CYP1A2 kan bijdragen aan metabolisme pimozide; theoretische mogelijkheid van interacties met remmers van dit enzym zoals fluvoxamine.
SPC Prozac, Fevarin	pimozide + fluoxetine, fluvoxamine	voorzichtigheid is geboden bij geneesmiddelen die door CYP2D6 (Fevarin: CYP3A4) worden gemetaboliseerd + kleine therapeutische breedte hebben, pimozide wordt niet met name genoemd.
FDA Black box warning 2004	pimozide + fluvoxamine	although it is not definitively demonstrated that fluvoxamine is a potent 3A4 inhibitor, it is likely to be. Consequently, it is recommended that fluvoxamine not to be used in combination with pimozide. Increased plasma concentrations of pimozide cause QT prolongation and have been associated with TdP-type ventricular tachycardia, sometimes fatal.

## Opmerkingen

Hansten: avoid combination.

Stockley: evidence is limited, however the interaction is potentially severe as raised pimozide levels cause torsade de pointes arrhythmias, which can be fatal.

**Effect: overig**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Ahmed I. Can J Psychiatry 1993;38:62-3.  Friedman EH. Can J Psychiatry 1994;39:634 + reactie Ahmed I.	pimozide + fluoxetine	slaperigheid en afname hartslag van 55-65 naar 35-44 bpm, 1 week na toevoeging fluoxetine 20 mg/dag aan pimozide 5 mg/dag bij man (77) met dementie. Na staken pimozide nam slaperigheid af, hartslag in een paar dagen terug naar 55-65 bpm. Herstart pimozide 2 mg/dag, fluoxetine verhoogd naar 40 mg/dag. Hierop binnen 1 week daling hartslag naar 40-45 bpm. Na staken fluoxetine geleidelijke toename hartslag naar 60-65 bpm. →GIC: dosering fluoxetine is niet duidelijk, in artikel staat: 'fluoxetine 20 mgs qd was added, this dose was increased to 20 mg qd after 1 week.' Dit lijkt ons hetzelfde.  Ahmed 1993 denkt dat interactie te verklaren is door toename spiegels pimozide, of additie van bradycardische effecten van beide middelen. →GIC: bradycardie niet teruggevonden als bijwerking van pimozide, wel ECG-veranderingen en (zelden) tachycardie.	1A

Overig	Stof	Effect
Coulter DM. Am J Psychiatry 1995;152:122-5.	pimozide + fluoxetine	tardieve dyskinesie na toevoegen fluoxetine 20 mg/dag aan pimozide 6 mg/dag bij vrouw (47). Na staken minimale verbetering. Pimozide en fluoxetine gelijktijdig gestopt. → WFG: niet onderbouwend; onduidelijk interactie of bijwerking pimozide/fluoxetine. Geringe verbetering na staken is normaal bij tardieve dyskinesie.
Hansen-Grant S. Am J Psychiatry 1993;150:1751-2.	pimozide + fluoxetine	stuporeuze verschijnselen, onvermogen om helder te denken en hypersalivatie bij psychotische vrouw (29), 4 dagen na verhoging fluoxetine van 20 mg naar 40 mg 1dd bij combinatie met pimozide 6 mg 1dd. Geen extrapyramidale verschijnselen. Na staken pimozide verdwenen verschijnselen volledig binnen 1 week. →WFG: niet onderbouwend, onduidelijk of het gaat om interactie of bijwerking pimozide. Verschijnselen traden pas op na verhoging fluoxetine, maar pimozide niet zo lang daarvoor gestart (niet bekend hoeveel tijd hier tussen zat).
Horrigan JP. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1994;33:1060-1.	pimozide+ paroxetine	oogproblemen (pijn + wegdraaien oogbol) en toename ongerustheid bij jongen (9), ± 4 uur na toevoeging paroxetine 10 mg 1dd aan pimozide 2 mg 3dd. Oogproblemen verdwenen 8-10 uur na inname. Bij opnieuw inname paroxetine weer oculogyrische crisis, bij staken geen verschijnselen en bij opnieuw starten wel weer. →WFG: niet onderbouwend, de jongen had motorische tics, ADHD, Tourette, enurese, albinisme. Albinisme gaat vaak gepaard met oculogyrische verschijnselen. Bij Tourette, ADHD etc. is het moeilijk oogproblemen te onderscheiden.

**Opmerkingen**

SPC Orap, Fevarin, Prozac en Seroxat geven geen informatie over deze effecten.

Risicofactoren	als A
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		