

Effect: serotonerge toxiciteit

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gnanadesigan N. J Am Med Dir Assoc 2005;6:265-9.	sertraline + oxycodon	casus 1: serotoninesyndroom (agitatie, verhoogde spiertonus in onderste extremiteiten, ataxie, tremor en myoclonische schokken in beide voeten), enkele dagen na dosisverhoging oxycodon van 20 naar 40 mg/dag bij vrouw (86) op sertraline 150 mg 1dd. Na dosisverlaging sertraline en oxycodon verdwenen verschijnselen binnen 48 uur.	1C
Rosebraugh CJ. J Clin Pharmacol 2001;41:224-7.	sertraline + oxycodon	serotoninesyndroom (hevige tremor en visuele hallucinaties), korte tijd na inname hoge dosis oxycodon (200 mg in 48 uur) wegens pijn op biopsieplek bij man (34) op sertraline 50 mg/dag. Oxycodon 4 weken daarvoor gestart in dosering 10-20 mg/dag. Man had 1 jaar eerder beenmergtransplantatie ondergaan en ondervond nu GVHD, daarom opname en biopsie. Comedicatie o.a. ciclosporine 75 mg/dag, ciclosporinespiegel bij opname 467 ng/ml. Ciclosporine en oxycodon gestaakt, hydromorfon gestart. Tremor en visuele hallucinaties na 72 uur niet verdwenen ondanks afname ciclosporinespiegel naar 128 ng/ml. Na staken sertraline en toedienen cyproheptadine binnen 2 uur afname symptomen en na 12 uur vrijwel verdwenen. Auteurs: bij start ciclosporine een jaar geleden ook hevige tremor bij spiegel 1000 ng/ml; herstel na dosis verlaging ciclosporine. Ciclosporine is bekend als potentiële oorzaak van tremor en visuele hallucinaties. Daarom dacht men dat de symptomen nu weer werden veroorzaakt door te hoge ciclosporinespiegel. Men dacht pas aan serotoninesyndroom bij aanhouden symptomen en heeft toen behandeld met de serotonineantagonist cyproheptadine. → GIC: normale dosering oxycodon aanvankelijk 5 mg elke 4-6 uur, zo nodig geleidelijk verhogen. → WFG 2010: twijfel over deze casus, tremor en hallucinaties kunnen ook komen door hoge dosering oxycodon.	1C
Karunatilake H ea. Ann Pharmacother 2006;40:155-7	fluvoxamine + oxycodon	serotoninesyndroom (verwardheid, temp 38.8°C, tachycardie (113 bpm) met intermitterend atriumfibrilleren, continue clonus, verhoogde spierspanning en snelle reflexen, m.n. in onderste ledematen), 3 dagen na toevoegen oxycodon (start 20 mg 2dd, laatste 24 uur opgehoogd naar 60 mg) bij vrouw (70) op fluvoxamine 200 mg 1dd. Comedicatie o.a. doxepine 50 mg 1dd. Na staken fluvoxamine, doxepine en oxycodon verdwenen verschijnselen geleidelijk binnen 48 uur. Herstart doxepine zonder problemen. → WFG 2010: casus onderbouwend, ondanks comedicatie doxepine. Dit is een niet-serotonerg TCA en combinatie fluvoxamine/doxepine is maanden probleemloos gebruikt door patiënt.	1C

Overig	Stof	Effect
Walter C. Case Rep Oncol Med 2012;2012:261787. doi: 10.1155/2012/261787.	citalopram + oxycodon	vrouw (77) met longkanker op oxycodon 50 mg 2dd en 5 mg zo nodig ging citalopram 20 mg 1dd opnieuw gebruiken na een stop van een paar maanden. In de tussentijd was morfine vervangen door oxycodon. Kort na herstart citalopram kreeg vrouw motorische incoördinatie, verwardheid, tremor, spierzwakte. Oxycodon werd vervangen door morfine, binnen 48 uur daarna verdwenen verschijnselen. Co-medicatie: esomeprazol, temazepam, diazepam. → WG IA 2021: niet onderbouwend. Symptomen serotonerge toxiciteit voldoen aan Sternbach criteria, maar niet aan Hunter criteria, kenmerkende spierbewegingen ontbreken.
Gnanadesigan N. J Am Med Dir Assoc 2005;6:265-9.	escitalopram	casus 2: serotoninesyndroom (acuut verhoogde bloeddruk 200/90 mmHg, myoclonische schokken in onderste extremiteiten), 5 weken na dosisverhoging oxycodon van 20 naar 40 mg/dag bij vrouw (88) op escitalopram 10 mg/dag. Na staken escitalopram en oxycodon verdwenen verschijnselen binnen 24 uur. Herstart oxycodon 40 mg/dag zonder problemen. → WFG 2010: dubieuze casus, niet scoren; verschijnselen traden pas 5 weken na dosisverhoging oxycodon op. Serotoninesyndroom treedt doorgaans veel sneller op, vaak binnen 24 uur.
Gillman PK. Biol Psychiatry 2006;59:1046-51.	venlafaxine	overdosering met venlafaxine leidt in 30% gevallen tot ernstige serotonerge toxiciteit, overdosering met SSRI leidt in 15% van de gevallen tot matige serotonerge toxiciteit, geen levensbedreigende serotonerge toxiciteit gezien. Van duloxetine zijn geen gegevens over risico op serotonerge toxiciteit bij overdosering. Mogelijk spelen bij venlafaxine ook andere serotonineverhogende mechanismen een rol.
www.lareb.nl geraadpleegd op 15-11-13	venlafaxine	Venlafaxine: 15 meldingen serotoninesyndroom, maar bij geen als comedatie oxycodon gebruikt. Oxycodon: 1 melding serotoninesyndroom maar geen comedatie venlafaxine.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 21-6-2021: actie Nee in plaats van actie Ja. Deze combinatie wordt vaak samen gegeven (ook in de 1^e lijn) zonder dat problemen worden teruggehoord en er nauwelijks onderbouwende casuïstiek is voor een verhoogd risico op serotonerge toxiciteit.

Stockley: adverse interactions between SSRI's and opioids seem rare and there is little evidence to suggest that they cannot be used together safely and effectively. However, the possibility of serotonin syndrome or serotonin toxicity should be considered in patients experiencing altered mental status, autonomic dysfunction, and neuromuscular adverse effects while receiving these drugs.

Lexicomp: Risk Rating C: Monitor for signs and symptoms of serotonin syndrome/serotonin toxicity when these drugs are combined. Patients with other risk factors (eg, higher drug concentrations/doses, greater numbers of serotonergic agents) are likely at greater risk for these potentially life-threatening toxicities.

Hansten: monitor for evidence of serotonin syndrome if oxycodone is also taken.

WFG 24-3-2015: + vortioxetine, beschouwen als serotonergewerkend antidepressivum. Vortioxetine remt de serotonineheropnametransporter (SERT) en is daarnaast een agonist voor 5HT1A, een partiële agonist voor 5HT1B en een antagonist voor 5HT1D, 5HT3 en 5HT7 receptoren. In 2 studies was de gemiddelde SERT-bezetting in de raphe nuclei (serotonerge kernen in hersenstam) ongeveer 50% bij 5 mg vortioxetine/dag, 65% bij 10 mg/dag en steeg tot boven 80% bij 20 mg/dag. Bij SSRI's is in therapeutische doseringen de SERT-bezetting ongeveer 80-90%.

WFG 28-01-2014: + venlafaxine en duloxetine. Er is geen direct bewijs, maar het zijn ook serotonerge geneesmiddelen (venlafaxine gedraagt zich tot 150 mg als een SSRI, bij hogere doseringen komt daar remming van de heropname van norepinefrine bij).

WFG 22-06-2010: wat twijfel of deze interactie gemeld moet worden (ziekenhuis wil signaal niet, openbaar apothekers willen patiënt informeren); mechanisme is niet geheel bekend en gaat wel veel signalen opleveren. Er zijn echter twee sterke casus (Gnanadesigan 2005 en Karunatilake 2006), daarom toch waarschuwen.

SPC Cipramil, OxyContin noemen de interactie niet.

SPC Efexor, Lexapro, Prozac, Fevarin, Seroxat, Zolof: combinatie met middelen met een serotonerge werking kan het serotoninesyndroom veroorzaken. Oxycodon wordt niet met name genoemd.

--

Effect: afname analgetisch effect oxycodon

Oxymorfon en noroxycodon zijn actieve metabolieten van oxycodon; oxymorfon heeft ong. 14x de analgetische activiteit van oxycodon, noroxycodon ong. 1%.

Overig	Stof	Effect
Lemberg KK. Scand J Pain 2010;1:24-33. doi: 10.1016/j.sjpain.2009.09.003.	oxycodon + paroxetine	toevoegen paroxetine had geen invloed op analgetisch effect oxycodon (gemeten met rating scale intensiteit/verlichting pijn) en gebruik morfine als noodmedicatie bij doorbraakpijn. -Oxycodon: toename AUC ₀₋₁₂ 1.2x (6.49 → 7.73 ng/ml/mg h), toename Cmax 1.3x (0.7 → 0.88 ng/ml/mg) -Oxymorfon: afname AUC ₀₋₁₂ met 67% (0.15 → 0.049 ng/ml/mg h), afname Cmax met 57% (0.019 → 0.008 ng/ml/mg) -Noroxycodon: toename AUC ₀₋₁₂ 2x (4.38 → 8.77 ng/ml/mg h), toename Cmax 2x (0.45 → 0.91 ng/ml/mg) Regime: paroxetine 20 mg 1 dd of placebo gedurende 7 dagen, na wash-out periode van 1 week wisselde dit. Studie onder 20 patiënten met chronische pijn op stabiele 2x daagse dosis oxycodon. Auteurs: our study supports the view that oxycodone induced analgesia and adverse effects are mainly due to the parent drug rather than its metabolites.
Grönlund J. Clin Drug Investig. 2011;31:143-53. doi: 10.2165/11539950-000000000-00000.	oxycodon + paroxetine	-Oxycodon: geen relevante wijziging AUC, t _{1/2} en Cl oxycodon i.v. na combinatie met paroxetine. -Oxymorfon: ↓ AUC ₀₋₄₈ met 60% (0.10 → 0.04 µg.min/ml), ↓ Cmax met 46% (0.26 → 0.14 ng/ml). -Noroxycodon: ↑ AUC 1.6x (4.4 → 6.9 µg.min/ml), ↑ Cmax 1.3x (4.9 → 6.4 ng/ml). Combinatie met paroxetine had geen invloed op analgetisch effect oxycodon (gemeten met cold pain test). Regime: paroxetine 20 mg/dag of placebo op dag 1 t/m 5, oxycodon 0.1 mg/kg iv eenmalig op dag 4. Na wash-out fase van 4 weken wisseling. Studie onder 12 gezonde personen. Auteurs: it appears plausible to conclude that drug-drug interactions of oxycodone with inhibitors of CYP2D6 are not clinically important.

<p>Grönlund J. Br J Clin Pharmacol 2010;70:78-87. doi: 10.1111/j.1365- 2125.2010.03653.x.</p>	<p>oxycodon + paroxetine</p>	<p>-Oxycodon: geen relevante wijziging AUC, Cmax, t1/2 en CI oxycodon oraal na combinatie met paroxetine. -Oxymorfon: ↓ AUC0-48 met 52% (0.21 → 0.10 µg.min/ml), ↓ Cmax met 37% (0.68 → 0.43 ng/ml). -Noroxycodon: ↑ AUC 1.5x (7.8 → 11.7 µg.min/ml), ↑ Cmax 1.3x (14.2→18.0 ng/ml). Combinatie met paroxetine had geen invloed op analgetisch effect oxycodon (gemeten met cold pain test). Regime: paroxetine 20 mg/dag of placebo op dag 1 t/m 5, oxycodon 10 mg oraal eenmalig op dag 4. Na wash-out fase van 4 weken wisseling. Studie onder 11 gezonde personen. Auteurs: drug interactions arising from CYP2D6 inhibition most likely have minor clinical importance for oral oxycodone. The ability of oxymorphone to penetrate the blood-brain barrier is weaker than that of oxycodone. Plasma concentrations of oxymorphone in the present study were very low and oxymorphone accounted for only 3% of the active moiety of oxycodone. We suggest that oxymorphone does not play a role in the analgesic effects of oxycodone in the cold pain test in healthy subjects.</p>
<p>Otton SV. Clin Pharmacol Ther 1993;53:401-9</p>	<p>oxycodon + fluoxetine</p>	<p>toename in behoefte aan pijnstiller bij man (48) met MS na start fluoxetine 20 mg/dag en switch van oxycodon/ acetylsalicylzuur (5/325 mg) naar oxycodon/paracetamol (5/325 mg). Patiënt gebruikte bij start fluoxetine 13-15 tabletten pijnstiller per dag. Startdosering oxycodon/ paracetamol niet gegeven, maar 5 maanden later 50-55 tabletten/dag. Patiënt schreef toegenomen behoefte analgetica toe aan gebruik fluoxetine, maar dit was inmiddels verlaagd naar 20 mg/week ('to improve his mood' want de depressie ging eigenlijk de goede kant op). Niet beschreven of fluoxetine uiteindelijk gestaakt is en wat effect hiervan was. Patiënt poor metabolizer CYP2D6. → WFG 2010: casus niet onderbouwend, want 1) te beknopte informatie, 2) toename behoefte pijnstiller kan ook te wijten zijn aan overgang acetylsalicylzuur naar paracetamol want die vond op hetzelfde moment plaats als start fluoxetine, 3) patiënt gebruikte uiteindelijk een zeer lage dosering fluoxetine (20 mg/week).</p>

Opmerkingen

Stockley: pharmacokinetic studies show that paroxetine does not affect the pharmacokinetics of oxycodone, and despite decreases in exposure to the metabolite oxymorphone, also does not generally affect oxycodone analgesia. No oxycodone adjustment would appear to be necessary, but if an insufficient analgesic response is seen in a patient receiving this combination, consider an interaction as a possible cause.

The evidence suggesting that fluoxetine might decrease oxycodone analgesia is limited and insufficient to suggest any change in practice.

SPC OxyContin: bij combinatie met CYP2D6- of CYP3A4-remmer dient bij het instellen van de dosis behoudend te werk worden gegaan.

Effect van sterke CYP2D6-remmer (kinidine): vorming actieve metaboliet oxymorfon door CYP2D6 wordt vrijwel geheel stilgelegd. Plasmaspiegels oxycodon bleven echter ongewijzigd, mogelijk door hogere omzetting via CYP3A4 route. Verminderde vorming oxymorfon leidde niet tot significante verschillen in farmacodynamiek.

SPC Cipramil: citalopram is een zwakke remmer CYP2D6. Klinisch belangrijke interacties niet te verwachten.

SPC Fevarin: fluvoxamine heeft een marginaal remmend effect op CYP2D6.

SPC Seroxat: paroxetine remt CYP2D6, dit kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd.

SPC Lexapro, Prozac, Zolof: voorzichtigheid is geboden bij combinatie met geneesmiddelen die door CYP2D6 worden gemetaboliseerd en een smalle therapeutische breedte hebben.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Nee	21 juni 2021

