

TPM = topiramaat, CL/F = orale klaring, CLnr/F = niet-renale klaring, CLr = renale klaring, MRT = Mean Residence Time

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Britzi M. Epilepsia 2005;46:378-84.	carbamazepine	toename CL/F TPM van 1.2 naar 2.2 l/h, afname t _{1/2} van 29 naar 19 uur en MRT van 43 naar 27 uur Regime: carbamazepine 200 mg/dag gedurende 24 dagen, TPM 200 mg 1-malig op dag 18 bij 12 vrijwilligers, 2-fase crossover, 5 weken washout	3A
Mimrod D. Epilepsia 2005;46:1046-54.	carbamazepine	TPM met vs zonder carbamazepine: CL/F 2.1 vs 1.2 l/h CLr 1.1 vs 0.6 l/h TPM-dalspiegel 3.7 vs 6.8 mg/l 13 epilepsiepatiënten op TPM met carbamazepine en 13 epilepsiepatiënten op TPM zonder carbamazepine	3A
Contin M. Ther Drug Monit 2002;24:332-7	fenytoïne carbamazepine fenobarbital	klaring TPM 1.5x hoger bij patiënten op TPM plus fenobarbital, fenytoïne en/of carbamazepine (n=73) vergeleken met patiënten op TPM plus valproïnezuur en/of lamotrigine (n=43)	3A
Rosenfeld WE. Pediatr Neurol 1999;20:339-44	fenytoïne carbamazepine fenobarbital	TPM met vs zonder fenob./fenyt. en/of carbamaz.: CL/F 1.01 vs 0.46 ml/min/70 kg t _{1/2} 7.5 vs 15.7 uur Regime: TPM 1 mg/kg/dag, vervolgens per week opgehoogd naar 3, 6 en 9 mg/kg/dag, bij 18 kinderen 4-17 jaar, waarvan 11 op fenobarbital, fenytoïne en/of carbamazepine	3A
May TW. Epilepsia 1999;40:249 (poster 23RD IEC Proceedings) poster 1999	fenytoïne carbamazepine fenobarbital	TPM-spiegel 50% lager met fenytoïne, 32% met carbamazepine en 31% lager met fenobarbital bij patiënten met steady state TPM vergeleken met patiënten op comedatie met valproïnezuur of lamotrigine Totaal 110 patiënten, niet vermeld aantallen patiënten op inductor/niet-inductor → GIC: foutje in tekst "non enzyme-inducing drugs (phenytoin, carbazepine, phenobarbital)"	0A
Sachdeo RC. Epilepsia 2002;43:691-6	fenytoïne	<u>na staken</u> fenytoïne toename Cmax TPM van 12.9 naar 25.8 µg/ml, toename AUC van 105 naar 253.5 µg/h/ml, afname CL/F van 65.1 naar 26.6 ml/min Ander effect: toename Cmax fenytoïne met 40% bij 1 patiënt op TPM 800 mg/dag en met 29 en 52% bij 2 patiënten op TPM 400 mg/dag. Geen wijziging in concentratie vrije fractie fenytoïne. Regime: TPM getitreerd naar 800/dag of tot max. getolereerde dosering; vervolgens fenytoïne langzaam afgebouwd bij 10 epilepsiepatiënten met steady-state fenytoïne 7 patiënten tolereren TPM 800 mg/dag; bij 4 patiënten kon fenytoïne worden gestaakt.	3A

Sachdeo RC. Epilepsia 1996;37:774-80	carbamazepine	<u>na staken</u> carbamazepine toename AUC TPM van 30.5 naar 51.1 µg.h/ml en toename Cmax van 3.4 naar 5.5 µg/ml; afname CL/F van 63.7 naar 33.2 ml/min en Cl _{nr} /F van 44.4 naar 15.2 ml/min AUC en Cmax genormaliseerd voor TPM 200 mg/dag Kinetiek carbamazepine niet beïnvloed door TPM. Regime: TPM getitreerd tot 800 mg/dag, vervolgens carbamazepine langzaam afgebouwd bij 11 epilepsiepatiënten met steady-state carbamazepine. Bij 3 patiënten kon carbamazepine worden gestaakt; TPM 1200-1600 mg/dag was nodig Auteurs: effect lijkt gevolg van toegenomen metabolisme TPM, maar verandering in absorptie kan niet worden uitgesloten, intraveneuze data ontbreken.	3A
---	---------------	--	----

Overig	Stof	Effect
Mack CJ. Seizure 2002;11:464-7	carbamazepine	- casus 1: lethargie, slaperigheid, 6 weken na start TPM bij man (47) op carbamazepine 1000 mg 2dd. TPM-dosering op dat moment 25 mg 2dd. Klachten verdwenen na verlagen carbamazepine 900 mg 2dd. - casus 2: duizeligheid, coördinatiestoornis en wazig zien, 12 dagen na start TPM 25 mg/dag bij man (69) op carbamazepine 1500 mg/dag. Klachten verdwenen na verlagen carbamazepine naar 1400 mg/dag, maar traden weer op na verhogen TPM-dosering. Carbamazepine werd succesvol verder verlaagd naar 1200 mg/dag. Geen spiegels carbamazepine bekend. Er worden nog 25 andere patiënten op carbamazepine aangehaald, bij wie klachten optreden tijdens TPM-titratie. Bij allen verminderen klachten na verlagen dosering carbamazepine, maar treden weer op na verhogen TPM-dosering. → WFG: waarschijnlijk sprake van (voorbijgaande) bijwerkingen van TPM. Bijwerkingen TPM oa: duizeligheid, wazig zien, lethargie, sedatie, coördinatiestoornis.

Opmerkingen

Stockley: de interactie tussen topiramaat en fenytoïne lijkt bevestigd; aanpassen topiramaatdosering kan nodig zijn. Carbamazepine geeft mogelijk matige daling topiramaatspiegel; de klinische relevantie is waarschijnlijk beperkt.

SPC Topamax: fenytoïne en carbamazepine verlagen de topiramaatspiegel. Bij toevoeging of stoppen fenytoïne of carbamazepine kan aanpassing van de topiramaatdosering nodig zijn. Titreer tot bereiken klinisch effect. Slechts in uitzonderlijke gevallen kan toevoeging van topiramaat tot een stijging van de fenytoïnespiegel leiden. Dit is mogelijk het gevolg van de remming van een specifieke polymorfe isovorm van het enzym CYP2C19.

→ GIC: onderhoudsdosering topiramaat als adjuvans is hoger dan als monotherapie (adjuvans: meestal 200-400 mg/dag; monotherapie meestal 100-200 mg per dag).

Fabrikant: de hogere dosering is voor een deel te wijten aan de geschiedenis. Meestal wordt topiramaat toegediend als adjuvans, als andere behandeling niet volledig werkt. Vaak gaat het over refractaire patiënten.

SPC Tegretol: carbamazepine kan de plasmaconcentratie van o.a. topiramaat) verlagen.

SPC Diphantoïne-Z, Fenobarbital: topiramaat niet genoemd

Pubmed: search op overige 'krachtige' CYP3A4-inductoren levert niets op.

→ GIC juli 2011: dexamethason ontkoppeld (want categorie 3 en geen bewijs). Standaard inductorenlijst voor CYP3A4 bevat 3 categorieën:

- Categorie 1: zeer sterke inductor - loopt altijd mee: rifampicine
- Categorie 2: sterke inductor - bij bewijs voor 1 stof uit de groep doortrekken naar hele groep: bosentan, carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon, rifabutine;
- Categorie 3: zwakke inductor - koppelen op basis van individuele bewijslast; oa dexamethason, hypericum, modafinil, topiramaat.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	7 december 2010