

Risperidon normaal CYP2D6-metabolisme (EM) en langzaam CYP2D6-metabolisme (PM).

Effect: afname plasmaconcentratie risperidon en 9-OH-risperidon (even actief als risperidon)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Leon de J. J Clin Psychiatry 1997;58:450	risperidon + carbamazepine	lagere plasmaspiegel 9-OH-risperidon (< 5 µg/ml) dan verwacht bij combinatie risperidon 4 mg/dag en carbamazepine 600 mg/dag bij man (22) met schizofrenie. Dosering risperidon verdubbeld naar 8 mg/dag, daarna steeg spiegel 9-OH-risperidon naar 19 µg/ml. Carbamazepine werd gestaakt, 10 dagen daarna was spiegel 9-OH-risperidon gestegen naar 49 µg/ml. Patiënt bleek CYP2D6-extensive metabolizer.	1B
Takahashi H. Clin Neuropharmacol 2001;24:358-60	risperidon + carbamazepine	- ernstige verschijnselen Parkinson (rigiditeit, mompelend spreken, onvermogen om te lopen), 4 weken <u>na staken</u> carbamazepine bij man (81) met dementie op carbamazepine 300 mg/dag en risperidon 6 mg/dag. Combinatie hiervoor 6 maanden gebruikt zonder problemen. Dosering risperidon verlaagd naar 2 mg/dag, 5 dagen later verdwenen verschijnselen Parkinson volledig, daarna ook niet teruggekeerd.	1D
	risperidon+ carbamazepine	- verschijnselen Parkinson (rigiditeit extremiteiten, vaste gelaatsuitdrukking, lopen met kleine stappen), 3 weken <u>na staken</u> carbamazepine bij man (20) met schizoaffectieve stoornis op carbamazepine 600 mg/dag en risperidon 8 mg/dag. Combinatie hiervoor 7 maanden gebruikt zonder problemen. Dosering risperidon verlaagd naar 3 mg/dag, 7 dagen later verdwenen verschijnselen Parkinson volledig, daarna ook niet teruggekeerd.	1D
Spina E. J Clin Psychopharmacol 2001;21:108-9	risperidon + carbamazepine	verergering psychotische verschijnselen (hallucinaties, wanen, opwinding) en afname plasmaspiegel risperidon en 9-OH-risperidon, 4 weken na start carbamazepine 800 mg/dag bij man (50) met schizofrenie op risperidon 6 mg/dag. Afname spiegel risperidon van 22 naar 6 ng/ml (72.7%), 9-OH-risperidon van 30 naar 11 ng/ml (63.3%). Na staken carbamazepine en verhogen risperidon naar 9 mg/dag <i>verdwenen verschijnselen</i> binnen 3 weken; <i>toename spiegel</i> risperidon van 6 naar 40 ng/ml, 9-OH-risperidon van 11 naar 57 ng/ml. Na 2 maanden dosering risperidon terug naar 6 mg/dag, geen psychotische verschijnselen, spiegel risperidon 27 ng/ml, 9-OH-risperidon 32 ng/ml. Man was poor metabolizer voor CYP2D6.	1D

<p>Spina E. Ther Drug Monit 2000;22:481-5</p>	<p>risperidon + carbamazepine</p>	<p>- lagere plasmaspiegels risperidon (R) en 9-OH-risperidon (9-OH-R) bij 11 patiënten met combinatie risperidon + carbamazepine (C) t.o.v. 23 patiënten met alleen risperidon. alleen R: spiegel R 15 nmol/l, 9-OH-R 133 nmol/l; combi R + C: spiegel R 7 nmol/l (53.3% lager), 9-OH-R 30 nmol/l (77.4% lager). Ratio risperidon/9-OH-risperidon bleef gelijk. Gem. dosering R 5.9 mg/dag in groep met combinatie R + C, 6.0 mg/dag in groep met alleen R. Gem. dosering C 764 mg/dag. Patiënten hadden schizofrenie, schizo-affectieve stoornis of bipolaire stoornis. - afname plasmaspiegel R van 4.4 naar 1.4 (68.2%) nmol/l en 9-OH-R van 17.3 naar 6.2 (64.2%) nmol/l na starten/staken carbamazepine bij 5 patiënten op risperidon (subgroep uit groep van 11 patiënten met combinatie R + C).</p>	<p>3A</p>
<p>Ono S . Psychopharmacol 2002;162:50-4</p>	<p>risperidon + carbamazepine</p>	<p>afname plasmaspiegel risperidon (R) van 5.0 naar 2.5 ng/ml (50%) en 9-OH-risperidon (9-OH-R) van 34.6 naar 19.4 ng/ml (43.9%) na toevoeging carbamazepine bij 11 patiënten met schizofrenie. Na staken carbamazepine toename plasmaspiegel R van 2.5 naar 3.9 ng/ml (56%) en 9-OH-R van 19.4 naar 32.6 (68%). Effect was groter in patiënten met minder activiteit CYP2D6. Ratio R/9-OH-R gelijk. Geen toename ziekteverschijnselen of optreden bijwerkingen. Regime: risperidon 3 mg 2dd gedurende 2-68 weken gebruikt, daarna toevoeging carbamazepine 200 mg 2dd gedurende 1 week. → Auteurs: carbamazepine mogelijk effectief als co-medicatie, ondanks afname spiegels risperidon. Beperkingen studie: carbamazepine maar 1 week gegeven, inducerend effect mogelijk nog niet maximaal.</p>	<p>3A</p>
<p>Yatham LN. Br J Psychiatry 2003;182:141-7</p>	<p>risperidon + carbamazepine</p>	<p>plasmaspiegel actieve substantie (risperidon + 9-OH-risperidon) 40% lager bij 14 patiënten met combinatie risperidon + carbamazepine t.o.v. 61 patiënten met combinatie risperidon + lithium/valproïnezuur. Studie naar effectiviteit risperidon in combinatie met carbamazepine / lithium / valproïnezuur ten opzichte van risperidon + placebo bij acute manie (gemeten a.h.v. Young Mania Rating Scale (YMRS)). YMRS van groep met risperidon + carbamazepine / lithium / valproïnezuur gaf grotere afname toen patiënten met risperidon + carbamazepine geëxcludeerd werden uit analyse.</p>	<p>3A</p>
<p>Kim K-A ea. J Clin Pharmacol 2008;48:66-72</p>	<p>risperidon + rifampicine</p>	<p>afname AUC + Cmax risperidon (R) en 9-OH-risperidon (9-OH-R) en toename Cl/F risperidon na combinatie met rifampicine Risperidon: AUC van 26.2 naar 14.1 ng.h/ml (46%), Cmax van 5.5 naar 3.8 ng/ml (31.9%), Cl/F van 58.2 naar 131.5 l/h (125.9%) 9-OH-risperidon: AUC van 106.5 naar 59.2 ng.h/ml (44.4%), Cmax van 7.4 naar 4.1 ng/ml (44.3%). Ratio R/9-OH-R gelijk. Regime: rifampicine 600 mg 1dd of placebo op dag 1 t/m 7, risperidon 1 mg éénmalig op dag 6; studie met 10 gezonde Koreaanse mannen.</p>	<p>3A</p>

Mahatthanatrakul W. J Clin Pharmacol Ther 2007;32:161-7	risperidon + rifampicine	afname AUC en Cmax risperidon na combinatie met rifampicine. Afname AUC van 157.5 naar 42.7 ng//h (72.9%), Cmax van 32.4 naar 16.2 ng/ml (50.2%). Geen significant verschil t1/2 en tmax. Regime: risperidon 4 mg éénmalig, 2 weken daarna rifampicine 600 mg 1dd gedurende dag 1 t/m 5, risperidon 4 mg éénmalig op dag 6; studie met 10 gezonde Thaise mannen.	3A
SPC Risperdal	carbamazepine fenytoïne fenobarbital rifampicine	afname plasmaconcentratie actieve antipsychotische fractie van risperidon door carbamazepine. Vergelijkbare effecten kunnen ook worden gezien met rifampicine, fenytoïne en fenobarbital, die ook CYP3A4 en P-gp induceren.	0A 0-

Overig	Stof	Effect
Alfaro CL. Ann Pharmacother 2000;34:122-3	risperidon + carbamazepine	toename plasmaspiegel risperidon van 6.6 naar 31 ng/ml en 9-OH-risperidon van 13 naar 55 ng/ml <u>na staken</u> carbamazepine 1000 mg/dag en starten thioridazine 100 mg z.n. bij man (22) met schizofrenie op risperidon 10 mg/dag en fluvoxamine 200 mg/dag. Later afname spiegels risperidon en 9-OH-risperidon, dit hangt mogelijk samen met staken fluvoxamine. → GIC: niet in tabel, co-medicatie thioridazine (remmer CYP2D6) heeft mogelijk ook rol gespeeld
Sanderson DR. J Clin Psychiatry 1996;57:177	risperidon + fenytoïne	extrapiramidale symptomen (dystonie, moeizame ademhaling, ernstige overstrekking nek, oculogyrische crisis), 8 uur na éénmalige inname fenytoïne 200 mg bij man (31) met schizofrenie op risperidon. Risperidon 6 dagen daarvoor gestart, dag 1: 1 mg 2 dd, dag 2: 2 mg 2dd, dag 3 en verder: 3 mg 2dd. Na staken risperidon en start benzotropine + diazepam verdwenen verschijnselen volledig. Herstart risperidon 2 dagen later, opgebouwd naar 3 mg 2dd, in combinatie met lage profylactische dosis benzotropine gaf geen problemen. Auteurs: risperidon 6 mg/dag gaf geen problemen, 3 dagen voor deze event, dus het is waarschijnlijk dat toevoeging van fenytoïne dit veroorzaakte. → WFG: telt niet mee als bewijs, niet te verklaren aan de hand van inducerende eigenschappen fenytoïne: er treedt een bijwerking op en verschijnselen treden al na 8 uur op.

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.

WFG 13-9-2011: koppelen conform de standaardlijst CYP3A4-inductoren, vastgesteld in WFG 27-10-2009. Alleen bewijs gevonden voor: carbamazepine en rifampicine. Dus rifampicine + categorie 2 koppelen.

Stockley:

-Rifampicine: it would be prudent to monitor the outcome of concurrent use, increasing the dose of risperidone if necessary.

-Carbamazepine: an interaction appears to be established. It would seem important to monitor the levels of risperidone and 9-hydroxyrisperidone, being alert for the need to raise the risperidone dose, possibly as much of two-thirds.

-Fenytoïne: the general significance is unclear. It would seem appropriate to monitor for risperidone adverse effects and a lack of therapeutic effect and adjust the dose accordingly.

Hansten: be alert for evidence of altered risperidone effect if carbamazepine is initiated, discontinued, or changed in dosage.

SPC Risperdal: als carbamazepine of andere inducerende geneesmiddelen van CYP3A4/P-gp worden gestart of gestopt, moet arts dosering Risperdal opnieuw vaststellen.

SPC Tegretol: carbamazepine kan plasmaconcentratie risperidon verlagen en de werking ervan verminderen. Dosering eventueel aanpassen.

SPC Fenobarbital, Mycobutin, Mysoline, Rifadin, Tracleer: inducerend effect op leverenzymen, dit kan leiden tot afwijkende farmacokinetiek van geneesmiddelen die door deze enzymen worden omgezet. Risperidon wordt niet bij naam genoemd.

SPC Diphantoïne noemt de interactie niet.

Effect: toename plasmaconcentratie carbamazepine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Mula M. Clin Neuropharmacol 2002;25:97-100	carbamazepine + risperidon	<i>toename plasmaspiegel carbamazepine van 6.67 naar 7.95 µg/ml (19%) na toevoegen risperidon 1 mg/dag gedurende 2 weken bij 8 patiënten met epilepsie op carbamazepine gem. 625 mg/dag.</i> → auteurs: dosering risperidon was laag, effect waarschijnlijk groter bij hogere dosering → WFG: dit effect verder van ondergeschikt belang.	3A

Opmerkingen

Stockley: the increase in carbamazepine levels seen with risperidone is almost certainly too small to be of clinical relevance.

SPC Risperdal, Tegretol: geen informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017