

Risperidon + CYP2D6-remmers

M1157

R = risperidon

9-OH-R = 9-hydroxyrisperidon, actieve metaboliet

SAS = Simpson and Angus Scale, schaal om mate van extrapiramidale bijwerkingen te meten. Er wordt naar 10 verschillende extrapiramidale verschijnselen gekeken, per item is de score 0 (normaal) tot 4 (ernstig).

Effect: toename risperidonspiegel

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Spina E. J Clin Psychopharmacol 2002;22:419-23.	risperidon + fluoxetine	- parkinsonachtige verschijnselen in tweede week fluoxetine behandeling bij 2 patiënten; toename SAS score van 1 naar 6 resp. van 0 naar 4. Een patiënt viel uit door ernstige akathisie in eerste week fluoxetine behandeling. - toename plasmaspiegel risperidon (R) van 12 naar 56 ng/ml (367%), toename plasmaspiegel R + 9-OH-risperidon (9-OH-R) van 55 naar 96 ng/ml (75%), 4 weken na toevoegen fluoxetine. Plasmaspiegel 9-OH-R nagenoeg gelijk: van 44 naar 40 ng/ml. Wel significante toename ratio R/9-OH-R. Regime: risperidon 4-6 mg/dag gedurende minimaal 4 weken, daarna toevoeging fluoxetine 20 mg 1dd gedurende 4 weken; 9 patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis.	3C
Bondolfi G. Pharmacopsychiatry 2002;35:50-6.	risperidon + fluoxetine	toename AUC risperidon en toename AUC actieve substantie (R + 9-OH-R), 30 dagen na toevoegen fluoxetine. <u>EM</u> : AUC R van 83.1 naar 345.1 ng.h/ml (315%), AUC (R + 9-OH-R) van 470 naar 663 ng.h/ml (41%), AUC 9-OH-R bleef gelijk. <u>PM</u> : AUC R van 398.3 naar 514 ng.h/ml (29%), AUC (R + 9-OH-R) van 576.3 naar 788 ng.h/ml (37%), AUC 9-OH-R van 178.3 naar 274 ng.h/ml (54%). Regime: risperidon 2-3 mg 2 dd op dag 1-30, fluoxetine 20 mg/dag op dag 6-30; 11 psychotische patiënten op risperidon, waarvan 3 poor metabolizers (PM) en 8 extensive metabolizers (EM).	3A
Bozikas V. J Psychopharmacol 2001;15:142-3.	risperidon + fluoxetine	urineretentie en ernstige extrapiramidale verschijnselen (bradykinesie, rigiditeit, tremor, gebukte houding, kwijlen) 10 dagen na toevoegen fluoxetine 20 mg/dag bij man (46) sinds 1 maand op risperidon 2 mg/dag. Na staken beide middelen verbeterden extrapiramidale verschijnselen, maar na herstart risperidon namen deze weer toe. Blaasfunctie werd normaal.	1C
Spina E. Ther Drug Monit 2001;23:223-7.	risperidon + paroxetine	- parkinsonisme na 10-12 dagen paroxetine bij 1 patiënt, met toename SAS score van 1 naar 6. - toename plasmaspiegel R van 17 naar 94 nmol/l (453%), toename plasmaspiegel (R + 9-OH-R) van 137 naar 198 nmol/l (45%), 4 weken na toevoegen paroxetine. Plasmaspiegel 9-OH-R nam af van 120 naar 104 nmol/l. Wel significante toename ratio R/9-OH-R. Regime: risperidon constante dosis gedurende minimaal 1 maand, daarna toevoeging paroxetine 20 mg 1dd gedurende 4 weken; 10 patiënten met schizofrenie of schizoaffectieve stoornis.	3C

Saito M. J Clin Psychopharmacol 2005;25:527-32.	risperidon + paroxetine	toename extrapiramidale symptomen na toevoeging paroxetine 20 en 40 mg/dag toename plasmaspiegel R, toename plasmaspiegel (R + 9-OH-R) en toename ratio R/9-OH-R na toevoegen paroxetine 10-40 mg/dag bij 12 Japanse patiënten met schizofrenie. Geen verandering plasmaspiegel 9-OH-R. - plasmaspiegel R: van 10.4 naar 25.9 (149%, paroxetine 10 mg/dag) resp. 41.9 (303%, paroxetine 20 mg/dag) resp. 58.5 ng/ml (463%, paroxetine 40 mg/dag) - plasmaspiegel (R + 9-OH-R): van 48.4 naar 61.0 (26%) resp. 75.5 (56%) resp. 91.1 (88%) ng/ml - ratio R/9-OH-R: van 0.2 naar 0.7 resp. 1.2 resp. 1.8. Regime: risperidon 4 mg/dag gedurende minimaal 6 weken gebruikt, daarna toevoeging paroxetine 10 mg/dag in week 1-4, 20 mg/dag in week 5-8 en 40 mg/dag in week 9-12. Onder patiënten waren 5 verschillende genotypes CYP2D6.	3C
Barnhill J. Pharmacopsychiatry 2005;38:223-5.	risperidon + paroxetine	stijfheid, akathisie en hypomimie bij man (22) op risperidon 2.5 mg/dag en paroxetine 40 mg/dag. Risperidon gestaakt. Spiegels op dag 1 na staken: R 33 ng/ml, 9-OH-R 9 ng/ml en (R + 9-OH-R) 42 ng/ml. Spiegels op dag 4 na staken: R 4 ng/ml, 9-OH-R 1 ng/ml en (R + 9-OH-R) 5 ng/ml. Geschatte t1/2: R 23.8 h, 9-OH-R 22.8 h en (R + 9-OH-R) 23.5 h. → GIC: score A gegeven op basis van kinetische gegevens, niet uit artikel af te leiden of bijwerkingen door interactie kwamen.	1A
Kumar D. J Clin Psychopharmacol 2011;31:670-1.	risperidon + terbinafine	<i>exacerbatie psychose (auditieve hallucinaties, psychomotorische agitatie, wanen) en hoge spiegels risperidon</i> , 3 weken na start terbinafine bij man (43) met schizoaffectieve bipolaire stoornis. Spiegels bepaald voor en <u>na staken</u> terbinafine: - risperidon van 10 naar 1 ng/ml (afname 90%) - 9-OH-risperidon van 4 naar 5 ng/ml (toename 25%) - ratio risperidon/9-OH-risperidon van 2.5 naar 0.2 (afname 92%). Man was sinds 4 jaar psychiatrisch stabiel ingesteld op risperidon depotinjectie 37.5 mg elke 2 weken. Na staken terbinafine verdwenen symptomen binnen 12 dagen en bleef patiënt stabiel gedurende tenminste 2 jaar. → WFG 29-01-2013: score A op basis van spiegels, exacerbatie psychose is niet goed te verklaren omdat risperidonspiegel juist stijgt.	1A

Overig	Stof	Effect
Spina E. Psychopharmacology 2001;153:238-43.	risperidon spiegel-effect- relatie	patiënten op risperidon die klinisch significant parkinsonisme (↑ SAS-score met tenminste 3) ontwikkelden hadden hogere plasmaconcentraties actieve substantie (R + 9-OH-R) dan patiënten op risperidon die mild parkinsonisme of die geen parkinsonachtige verschijnselen ontwikkelden. ↑ SAS-score ≥ 3 (n=7): plasmaconc R + 9-OH-R = 224 nmol/l ↑ SAS-score ≤ 2 (n=7): plasmaconc R + 9-OH-R = 149 nmol/l geen verandering SAS-score (n=28): plasmaconc R + 9-OH-R = 127 nmol/l.
Balant-Gorgia AE. Ther Drug Monitoring 1999;21:105-15.	risperidon + SSRI	6 patiënten (2x fluox, 2x citalo, 1x fluvox, 1x parox): toename risperidonspiegel 4.6x, geen bijwerkingen; lagere ratio 9-OH-risperidon/risperidon (1.84) dan bij patiënten die geen SSRI gebruikten (9.72)

Daniel DG. Schizophrenia Res 1996;18:149	risperidon + fluoxetine	extrapiramidale symptomen, gevolgd door tardieve dyskinesie (dyskinetische tongbewegingen) bij man (18) op risperidon en fluoxetine. → Projectgroep 23-4-02: "extrapiramidale effecten, gevolgd door dyskinetische tongbewegingen" zijn waarschijnlijk effecten van risperidon
SPC Risperdal	risperidon + fluoxetine, paroxetine	Fluoxetine en paroxetine, CYP 2D6-remmers, verhogen de spiegel van risperidon, maar die van de actieve anti-psychotische fractie in mindere mate. Bij starten of staken van fluoxetine of paroxetine dient de dosering van risperidon opnieuw te worden vastgesteld. Andere SSRI's niet genoemd.

Opmerkingen

WFG 14-7-2015: bupropion toevoegen aan standaardlijst CYP2D6-remmers. Naam interactie gewijzigd, was + fluoxetine/paroxetine.

Stockley: the elevated risperidone levels seen with fluoxetine and paroxetine appear to be well documented and clinically significant. Concurrent use should be well documented and the risperidone dose reduced accordingly: a one third reduction has been suggested with fluoxetine.

Effect: priapisme, serotonerge toxiciteit

Overig	Stof	Effect
Yang P. J Child Adolesc Psychopharmacol 2004;14:342-3.	risperidon + paroxetine	priapisme (erectie > 90 min gedurende ca. 6x/dag) na toevoegen paroxetine 20 mg/dag bij autistische jongen (13) sinds 4 maanden op risperidon 2 mg/dag. Na staken beide middelen verdwenen verschijnselen. Jongen had geen klachten voordat fluoxetine werd toegevoegd. WFG: niet onderbouwend; priapisme is waarschijnlijk bijwerking paroxetine, niet bekend als bijwerking risperidon.
Hamilton S. Clin Psychopharmacol 2000;20:103-5.	risperidon + paroxetine	serotoninesyndroom (oa ataxie, tremor, rillen, lethargie, jorking, hallucinatie, hyperreflexie) 2 uur na herstart risperidon 6 mg/dag en paroxetine 40 mg/dag; patient had zelf de medicatie (3 mg resp. 20 mg/dag) 1 week eerder gestaakt. Herstel na staken. WFG: geen bewijs voor interactie, kan door verdubbeling vd dosis na herstart komen.

<p>Karki SD. Ann Pharmacother 2003;37:388-91.</p> <p>+</p> <p>Isbister GK. Ann Pharmacother 2003;37:1531-3.</p> <p>Rassam S. Am J Em Med 2002;20:570.</p> <p>Scheepmaker AJTM. NTvG 2003:147:32-4.</p>	<p>risperidon + paroxetine</p>	<p>2 casus van mogelijk serotoninesyndroom bij 2 oude (86 resp. 78 jaar) demente patienten. → GIC: aanvankelijk is deze casus beoordeeld als 1F, en daarom Ja/Ja (WFG 23-9-03), maar dit is teruggedraaid (WFG 16-12-2003) naar aanleiding van: - een ingezonden reactie van Isbister 2003 op de casus, deze stelt het volgende aan de orde: de casus bevat onvoldoende details met betrekking tot klinische verschijnselen en tijdsbeloop; de patiënten voldoen niet aan de definitie van serotoninesyndroom volgens de criteria van Sternbach omdat beiden recent gestart waren met risperidon in opklimmende doses; bij casus 1 zijn te weinig gegevens gepubliceerd over de oorzaak van overlijden, waarschijnlijk is dit drug-induced delirium; de beschreven symptomen wijken af van de beschrijving van Sternbach en van beschrijvingen van grote groepen patienten met serotonerge drug-overdosis; het is onwaarschijnlijk dat risperidon levensbedreigende verschijnselen van serotonine-overmaat in mensen veroorzaakt; antipsychotica zijn doorgaans 5-HT2a-antagonisten. - Bijwerkingen risperidon: oa lethargie, dystonie, hypotensie, tachycardie, dysritmie, concentratie-stoornis, verstoorde temperatuurregulatie. Overdosis: oa hypotensie, hypothermie, ademhalingsdepressie (Rassam 2002). Casus (Scheepmaker 2003): een demente man met Lewy-lichaampjes vertoont toename rigiditeit, sufheid, gedragsstoornis, na start risperidon 0.5 mg 2dd. Hieruit zou je kunnen afleiden dat bij de 2 casus uit de Ann Pharmacother het ook om een bijwerking gaat van risperidon en niet om een interactie. - Dosering: de 2 patiënten uit de casus kregen niet een (te) hoge dosering.</p>
<p>Benazzi F. Pharmacopsychiatry 1999; 32:41</p>	<p>risperidon + fluoxetine</p>	<p>pijnlijke bilaterale borstvergroting na toevoeging fluoxetine aan risperidon 1 mg/dag. Herstel na staken risperidon; terugkeer borstpijn na herstart risperidon 0.5 mg/dag. NB. patiente had geen symptomen op alleen risperidon 3 mg/dag (zonder fluoxetine). WFG: telt niet mee in de score.</p>

Opmerkingen

Stockley: the case reports of the serotonin syndrome appear to be rare, but they should be borne in mind when prescribing SSRIs and risperidone together. Many of the other reactions (sedation, urinary retention, priapism) appear to be a result of additive adverse effects of the SSRIs and risperidone.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	29 januari 2013