

Clozapine + Anticonceptiva

M 8490

OAC = oraal anticonceptivum, EE = ethinylestradiol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Gabbay V. J Clin Psychopharmacol 2002;22:621-2.	clozapine + EE/norethisteron	bijwerkingen (duizeligheid, slaperigheid, zwakte, hartfrequentie 100-115 slagen/min) en hoge plasmaspiegels clozapine bij vrouw (47) met schizofrenie op EE 0.35 µg/norethisteron 500 µg. Clozapine werd gestart en opgebouwd tot 550 mg/dag, plasmaspiegels lagen tussen 736 en 792 µg/l. Na 2 maanden werd OAC gestopt, hierna verdwenen bijwerkingen clozapine binnen enkele dagen en daalde de plasmaspiegel naar 378-401 µg/l. Vrouw rookte 1 pakje/dag, rookgedrag was niet veranderd gedurende deze periode.	1C
Sandson NB. Psychosomatics 2007;48:170-5.	clozapine + EE	bijwerkingen (duizeligheid, orthostase, slaperigheid, gebrek aan energie) en toename plasmaspiegels clozapine (448 →1281 µg/l), 1 week na start OAC met EE bij vrouw (33) met schizofrenie op clozapine 500 mg/dag. Na staken OAC verdwenen bijwerkingen en daalde de spiegel binnen 3 dagen naar 577 µg/l. Na enkele weken herstart OAC met een lagere dosis clozapine van 200 mg/dag, toen geen bijwerkingen en clozapinespiegel van 531 µg/l.	2C
Bookholt DE. J Clin Psychopharmacol 2014;34: 389-90.	clozapine + EE/levonorgestrel	afname plasmaspiegels clozapine en verergering schizofrene symptomen <u>na staken</u> pil met EE 50 µg/levonorgestrel 125 µg bij vrouw (28, niet-roker) met schizoaffectieve stoornis op clozapine 650 mg/dag. Clozapinespiegel zat altijd tussen 490-660 µg/l en nam af naar 220-240 µg/l. Na herstart pil steeg de spiegel weer naar de normale range. Bij monitoring daarna bleek dat spiegel afnam tijdens stopweek en weer toenam in periode dat pil werd ingenomen. Co-medicatie: topiramaat, deze dosis wijzigde niet.	2C

Overig	Stof	Effect
SPC Leponex	clozapine + anticonceptiva	hormonale anticonceptiva (waaronder combinaties van oestrogeen en progesteron of progesteron alleen) remmen CYP1A2, CYP3A4 en CYP2C19. Afhankelijk van individuele medische noodzaak kan dosisaanpassing clozapine nodig zijn wanneer hormonale anticonceptie gestart of beëindigd wordt.
SPC Microgynon	CYP1A2-substraten + EE	klinische data suggereren dat EE de klaring van CYP1A2-substraten remt, wat leidt tot een zwakke of matige toename in hun plasmaconcentratie. EE is in vitro een reversibele remmer van CYP2C19, CYP1A1 en CYP1A2 en ook een remmer van CYP3A4/5, CYP2C8 en CYP2J2.
https://toxicologie.org/clozapine	clozapine	Therapeutisch: 350-700 µg/l Toxisch: >1000 µg/l Levensbedreigend: >1200 µg/l
Clozapine werkgroep. Richtlijn voor het gebruik van clozapine, versie 05-02-2013.	clozapine	bij een 'normale' niet rokende gebruiker zou de ratio clozapine/norclozapine rond de 1,33:1 moeten zitten (met een variatie hierin van 2:1 t/m 1:1). Wanneer de ratio clozapine versus norclozapine hoger is dan 3 is

		de waarde niet betrouwbaar (verkeerde afnametijdstip, verkeerde inname door de patiënt/maskeren non-compliance) of is er sprake van remming CYP1A2 of remming van de N-demethylering. Ook orale anticonceptiva kunnen de clozapine-spiegel verhogen, vermoedelijk vooral via remming CYP1A2. Daarnaast remmen orale anticonceptiva CYP3A4 en 2C19, wat mogelijk bijdraagt aan de spiegelverhoging. Bij staken van orale anticonceptiva is te verwachten dat de clozapinespiegel zakt.
Schoetsanis G. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2022;18:395-411.	clozapine + EE/norethisteron	Bijwerkingen (obstipatie, mogelijk clozapine-gerelateerde koorts) en hoge spiegels clozapine bij vrouw (33) met schizofrenie op EE/norethisteron bij start van clozapine. Clozapine gestart met 50 mg/dag en opgetitreerd naar 300 mg/dag. Totale clozapinespiegel (clozapine + norclozapine) bij dosis 300 mg/dag was >2000 ng/ml, clozapine C/D ratio (Css dal clozapine / dosis) was 3.34. <u>Na staken</u> OAC nam benodigde dosis clozapine toe naar 850 mg/dag, C/D ratio was toen 1.50. Vrouw rookte 1 pakje per dag. Auteurs: we estimated a dose correction factor of 0.55, equivalent to approximately halving the dose. Advies: halveer dosis clozapine bij titratie in vrouwen die CHC (combined hormonal contraceptives) gebruiken. →Werkgroep: niet onderbouwend, vrouw had koorts, dit kan een afname van de clozapineklaring veroorzaken en ook hebben bijgedragen aan de hoge spiegel. In vivo and in vitro data for estrogens suggest strong inhibiting effects on CYP1A2, as well as weak-to-moderate inhibiting effects on CYP3A4, CYP2B6 and CYP2C19 activity. Derivates of progesterone do not appear to have definitive inhibitory or inductive properties.
Cadeddu G. J Med Case Rep 2015;9:77.	clozapine + EE/drospirenon	eosinofilie, toename CRP (5.73 mg/L), palpitations, misselijkheid, braken, en beginnende pericarditis, 3 weken na start clozapine (start 25 mg/dag, in 16 dagen opgebouwd naar 225 mg/dag) voor acute psychose bij vrouw (29) met schizoaffectieve stoornis. ECG toonde sinustachycardie (135 slagen/minuut), QTc 0.43 sec en S-T segment depressie. Vrouw (niet-roker) gebruikte OAC met EE 30µg en drospirenon 30 mg. Kuur van fluconazol 100 mg/dag en miconazol orale gel 2% 2dd gedurende 1 week ivm candidiasis was net gestopt. Na 3 weken plasmaspiegel clozapine 542 ng/ml en van actieve metaboliet norclozapine 216 ng/ml. OAC gestaakt en 1 week later ook clozapine; 4 dagen na staken clozapine waren bijwerkingen verdwenen en cardiale symptomen genormaliseerd. →Werkgroep: niet onderbouwend, symptomen begonnen na start clozapine en verdwenen na staken van zowel OAC als clozapine. Geen spiegel gemeten na staken OAC, invloed OAC op spiegel en bijwerkingen is dus niet bekend.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties: koppelen orale, vaginale en cutane anticonceptiva met EE of estradiol. Niet koppelen anticonceptiva met alleen progestageen en orale anticonceptiva met estetrol/drospirenon, hiervoor is geen bewijs en de interactie lijkt met name door EE te worden veroorzaakt.

Stockley: evidence of an interaction between clozapine and ethinylestradiol-containing oral hormonal contraceptives is limited to these case reports, but is consistent with the way that ethinylestradiol-containing combined hormonal contraceptives interact with other CYP1A2 substrates. The UK manufacturer of clozapine advises that if a hormonal contraceptive is started or stopped, the dose of clozapine might need adjusting. This advice seems prudent.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	18 november 2024