

Melatonine bijsluiter met aanvullingen voor gebruik bij SMS (cursief)

Wat is melatonine?

Melatonine wordt 's avonds en 's nachts in de pijnappelklier in de hersenen gemaakt. Overdag wordt nauwelijks melatonine geproduceerd omdat daglicht de vorming van melatonine afremt. Tussen 19:30 en 21:30 uur komt de melatonineproductie op gang. De hoogste waarde wordt 's nachts tussen 24:00 en 02:00 uur bereikt. 's Morgens komt de melatonine concentratie weer terug op de basiswaarde.

Melatonine stuurt de inwendige biologische klok en zorgt daarmee voor een regelmatig slaap-waakritme. Een stoornis in het melatonineritme leidt doorgaans tot slaapproblemen.

Melatonine wordt in de lever snel afgebroken. Afhankelijk van de gebruikte dosering is binnen 4 - 6 uur driekwart van de dosis weer verdwenen.

Bij SMS is sprake van een omgekeerd melatonine dag-nacht ritme. De aanmaak van melatonine begint 's morgens vroeg en eindigt aan het begin van de avond.

Op basis van de hoogte van de melatoninespiegel overdag kunnen mensen met SMS in twee groepen worden ingedeeld: SMS met hoge eigen melatonine spiegels en SMS met lage eigen melatonine spiegels. Wanneer de in speeksel gemeten melatoninespiegel overdag tussen 12 en 13 uur hoger is dan 10 pg/ml is sprake van een 'hoge' melatoninespiegel en wanneer deze lager is dan 10 pg/ml is sprake van een 'lage' melatoninespiegel.

Een melatonine spiegel die overdag hoger is dan 10 pg/ml geeft vaker aanleiding tot slaperigheid overdag, druk gedrag en het sneller ontstaan van driftbuien dan een melatonine spiegel die lager is dan 10 pg/ml. Wanneer deze problemen tijdens de behandeling van de slaapproblemen met melatonine niet verbeteren is het waarschijnlijk nuttig om 's morgens een betablokker te geven.

Bij mensen met SMS met een lage melatonine spiegel overdag is de kans groot dat er sprake is van een te trage afbraak van melatonine. Dit komt doordat het enzym dat melatonine afbreekt (CYP1A2) indirect bepaalt hoeveel melatonine er wordt aangemaakt. Dit betekent dat de voorgeschreven dosis melatonine lager dan 'normaal' moet zijn en dat er nooit een melatonine preparaat met verlengde werking voorgeschreven mag worden.

Waarvoor wordt melatonine gebruikt?

Melatonine wordt gebruikt bij de behandeling van slaapproblemen. Gebruik van melatonine heeft alleen maar zin indien de slaapproblemen worden veroorzaakt door een stoornis in het melatonineritme. Uit gecontroleerde studies is gebleken dat melatonine effectief kan zijn bij inslaapproblemen bij kinderen en volwassenen met een vertraagde slaafase stoornis, ADHD, autisme, leerproblemen, verstandelijke beperking en blinden. Toevoeging van melatonine aan de behandeling van moeilijk instelbare epilepsie kan het aantal aanvallen doen afnemen.

Verder kan melatonine gebruikt worden bij de preventie en behandeling van aandoeningen waarbij een relatie bestaat met verlaagde melatonine spiegels.

Bij SMS wordt melatonine 's avonds gegeven om 's nachts te kunnen slapen.

Wanneer mag u geen melatonine gebruiken?

Er bestaan geen gecontroleerde studies naar de veiligheid van het gebruik van melatonine tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding. Bij onderzoek bij dieren zijn echter geen aanwijzingen voor schadelijkheid gevonden. Tot nu toe zijn er overigens ook geen meldingen van schadelijkheid bij de mens. Voorzichtigheid is geboden bij ernstige afname van de functie van de nieren en de lever.

In welke dosering wordt melatonine gebruikt?

De dosis melatonine is afhankelijk van de leeftijd en de uitslag van de meting van het eigen melatonine ritme. Wanneer hierover geen specifiek advies is gegeven kan de volgende richtlijn worden gevolgd:

1. Melatonine als inslaapmiddel:

Kinderen tot 10 jaar: 0,5 mg tot 1,0 mg.

Kinderen vanaf 10 jaar en volwassenen: 1 mg tot 3 mg.

Bij gunstig effect kijken of lagere dosis ook effectief is.

Bij langdurig gebruik: Stop ten minste eenmaal per jaar gedurende een week het gebruik van melatonine (bij voorkeur in de zomer).

Bij SMS is het 's avonds in slaap vallen geen probleem, maar wordt men 's nachts veel te vroeg wakker. Bij SMS wordt melatonine 's avonds gegeven om 's nachts door te kunnen slapen. Daarbij is het soms nodig om een melatonine preparaat te gebruiken met een verlengde werking. Bij mensen met SMS met een lage melatonine spiegel overdag is de kans groot dat er juist sprake is van een te trage afbraak van melatonine. Dit betekent dat de voorgeschreven dosis melatonine lager dan 'normaal' moet zijn en dat er nooit een melatonine preparaat met verlengde werking voorgeschreven mag worden.

2. Melatonine voor naar voren schuiven van het melatonine ritme

Kinderen tot 10 jaar: 0,5 mg. Als na één week geen effect is opgetreden kan de dosis om de week met 0,5 mg opgehoogd worden tot effect is opgetreden (maximaal 3mg).

Kinderen vanaf 10 jaar en volwassenen: 1 mg. Als na één (kinderen) of twee (volwassenen) weken geen effect is op getreden kan de dosis om de week (kinderen), respectievelijk twee weken met 1 mg opgehoogd worden tot effect is opgetreden (maximaal 5mg).

Bij gunstig effect kijken of lagere dosis ook effectief is.

Behandelduur ten minste een maand. Bij korter gebruik kunnen slaapproblemen weer terugkeren doordat melatonine ritme weer terug schuift naar de 'oude' stand. Als dat toch het geval is dient de behandeling langer te worden voortgezet.

Stop ten minste eenmaal per jaar gedurende een week het gebruik van melatonine (bij voorkeur in de zomer). *Bij SMS is het omgekeerde melatonine dag-nacht ritme erfelijk bepaald. Het lukt niet om dit eigen ritme met melatonine te verschuiven.*

Op welk tijdstip dient melatonine te worden ingenomen?

Het tijdstip waarop melatonine ingenomen moet worden is afhankelijk van het soort slaapprobleem en van de uitslag van de meting van het eigen melatonineritme. Bij mensen bij wie de eigen melatonineproductie veel te laat op gang komt (vertraagde slaafase stoornis) is het tijdstip van inname 5 uur voorafgaand aan het gemeten tijdstip van het goed op gang komen van de eigen melatonineproductie (de zogeheten DLMO). Wanneer geen specifiek advies is gegeven, kan melatonine het beste 30 – 45 minuten voor het gewenste tijdstip van inslapen worden ingenomen.

Omdat er bij SMS 's nachts geen melatonine wordt aangemaakt moet dit als tablet 's avonds worden gegeven. In slaap vallen is doorgaans geen probleem. Innemen van melatonine kan daarom het beste pas bij het naar bed gaan worden gegeven. Wanneer melatonine te kort werkt kan het bij kinderen met SMS eventueel ook later worden gegeven, bijvoorbeeld wanneer de ouders naar bed gaan.

Moet een vergeten dosis worden ingehaald?

Bij het vergeten van innemen van een tablet melatonine mag deze 's avonds niet later dan 2 uur na het voorgeschreven tijdstip alsnog worden ingenomen. Het is ongewenst om melatonine in te nemen als men 's nachts wakker wordt.

In tegenstelling tot gebruikelijke slaapmedicatie zullen slaapproblemen niet erger worden ('rebound effect') als er een dosis melatonine wordt vergeten of overgeslagen.

Neem de volgende dosis de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip in en gebruik hierbij geen dubbele dosis om de vergeten dosis 'in te halen'.

Welke soorten melatonine preparaten bestaan er?

Melatonine bestaat als snelwerkend (fast release) en traagwerkend (slow release of time release). Het effect van een fast release preparaat begint sneller (30 tot 45 minuten na inname) dan van een slow release melatoninepreparaat. Maar een slow release melatonine preparaat werkt weer enkele uren langer door. Om de voordelen van beide preparaat typen te combineren is er een dubbel release-preparaat ontwikkeld. De buitenkant van het tablet lost snel op (fast release) en de kern van het tablet laat melatonine langzaam door (slow release). Indien hierover niets op de verpakking wordt aangegeven gaat het om een fast release melatoninepreparaat.

Doorslaapproblemen bij mensen jonger dan 50 jaar hebben doorgaans een andere oorzaak dan melatonine tekort. Daarom is het voor hen zelden nodig om een melatonine preparaat met een verlengde werking te gebruiken. Bij mensen die ouder zijn dan 50 jaar is vaak wel sprake van lage melatonine spiegels en dan helpt een slow release melatonine preparaat vaak beter..

Melatonine wordt geleverd in de vorm van een tablet, capsule of oplossing. Indien gewenst mogen bij snelwerkende preparaten de capsules worden geopend of tabletten worden vermalen. Door een melatonine tablet onder de tong te laten smelten, treedt de werking sneller in (vaak al na 15 minuten).

Bij melatonine preparaten met verlengde werking mogen capsules niet worden geopend en tabletten niet worden vermalen.

Bij mensen met een stoornis in de afbraak van melatonine wordt melatonine vertraagd afgebroken. Bij hen werkt een fast release melatoninepreparaat vele uren langer dan bij iemand die melatonine normaal snel afbreekt. In dat geval is het af te raden om een slow release melatoninepreparaat te gebruiken.

Bij SMS wordt 's nachts geen melatonine aangemaakt. Omdat melatonine onder normale omstandigheden snel wordt afgebroken helpt melatonine bij SMS vaak te kort en wordt men toch nog steeds te vroeg wakker. In dat geval kan een melatonine preparaat met verlengde werking vaak beter helpen. Bij mensen met SMS met een lage melatonine spiegel overdag is de kans groot dat er juist

sprake is van een te trage afbraak van melatonine. Dit betekent dat de voorgeschreven dosis melatonine lager dan 'normaal' moet zijn en dat er nooit een melatonine preparaat met verlengde werking voorgeschreven mag worden.

Hoe lang dient de behandeling te worden voortgezet?

Uit onderzoek bij kinderen en volwassenen is gebleken dat langdurig gebruik van melatonine, mits om de juiste reden ingenomen, veilig is. Onafhankelijke onderzoeken hebben aangetoond dat een langdurige (meer dan 3 jaar) behandeling van basisschoolkinderen geen negatieve lange termijn bijwerkingen heeft, ook niet op de ontwikkeling van de puberteit.

Als melatoninebehandeling effectief is, bevelen wij aan de behandeling ieder jaar, bijvoorbeeld in de zomer (er is dan overdag voldoende licht om het slaap-waakritme in het gareel te houden) minimaal 1 week te stoppen. Als het slaap-waak ritme duidelijk verslechtert, dan wijst dit erop dat melatoninebehandeling nog steeds zinvol is en kan de behandeling nog een jaar worden voortgezet.

Een behandeling met melatonine kan op elk moment worden gestopt. De slaapproblemen kunnen uiteraard weer terugkeren. In tegenstelling tot gebruikelijke slaapmedicatie zullen slaapproblemen niet erger worden ('rebound effect') dan ze voordien waren.

Bij SMS is het omgekeerde melatonine dag-nacht ritme erfelijk bepaald. De behandeling zal in principe dus waarschijnlijk levenslang nodig zijn.

Welke bijwerkingen zijn er mogelijk?

Melatonine wordt bijna altijd goed verdragen en veroorzaakt zelden bijwerkingen. Gebruik van melatonine heeft geen invloed op de eigen melatonineproductie. Soms (0,1-1%) ontstaan klachten over misselijkheid, buikpijn, obstipatie, hoofdpijn, droge mond of rusteloosheid. Veel dromen en duizeligheid zijn ook beschreven. Overmatige slaperigheid 's morgens kan erop wijzen dat een te hoge melatoninedosis wordt gebruikt. In zeldzame gevallen kan melatonine bij mensen met epilepsie leiden tot een toename van het aantal aanvallen. Hier staat tegenover dat het tegenovergestelde, namelijk een afname van het aantal aanvallen, vaker voorkomt. Bij mensen met epilepsie leidt een verbetering van de slaap doorgaans juist tot een afname van het aantal epileptische aanvallen.

Een weinig bekende bijwerking is het juist erger worden van de slaapproblemen of het na enkele weken gebruik van melatonine afnemen van het effect en terugkeren van de slaapproblemen. In dit geval moet het gebruik van melatonine worden gestaakt. Oorzaak hiervan is een stoornis in de afbraak van melatonine. Door de te trage afbraak van melatonine ontstaan ook overdag zeer hoge melatoninespiegels. Dit leidt -paradoxaal- tot een ontregeling van het slaap-waakritme in plaats van een diepere en langdurigere slaap. Geadviseerd wordt een melatonine dagspiegel te bepalen en in afwachting van de uitslag de behandeling te onderbreken. Vaak verbetert door het onderbreken van de behandeling de doorslaap reeds binnen een week. Indien inderdaad sprake blijkt te zijn van te hoge melatonine dagspiegels, is er zeer waarschijnlijk sprake van een te trage afbraak van melatonine. Indien de behandeling met melatonine moet worden hervat, dient een veel lagere dosis te worden gebruikt (maximaal 0,5 mg bij kinderen en 1 mg bij volwassenen).

Bij SMS komt stapeling van melatonine als gevolg van een te hoge dosis vaak voor. Bij mensen met SMS en lage eigen melatonine spiegels is vaak sprake van een te trage afbraak van melatonine. Daardoor is de kans op stapeling groot wanneer de dosis te hoog is en/of een melatonine preparaat met verlengde werking wordt gebruikt.

Afname van effect van melatonine

Afname van het effect van melatonine komt voor bij mensen die melatonine erg traag afbreken. Hierbij ontstaan er binnen enkele weken van de melatoninebehandeling zowel 's nachts als overdag zulke hoge melatonine spiegels in het bloed, dat het slaap-waakcentrum in de hersenen ontregeld raakt. Deze hoge melatonine spiegels leiden, in tegenstelling tot wat men zou verwachten, niet tot langdurige slaap, maar juist tot nachtelijk wakker worden en het 's morgens te vroeg ontwaken. Voor het vlot in slaap vallen helpt het tablet melatonine meestal nog wel.

Melatonine wordt afgebroken in de lever door een speciaal enzym: het CYP1A2 enzym. Bij sommige mensen is dit enzym onvoldoende actief. Dit heeft niets te maken met een ziekte van de lever, maar wordt veroorzaakt door een -verder onschuldige- chromosoomafwijking (mutatie in het CYP1A2 gen), die bij ongeveer 8% van de mensen aanwezig is. Onder normale omstandigheden zal van een 's avonds ingenomen tablet melatonine 's morgens niets meer aanwezig zijn. Als het CYP1A2 enzym echter te traag werkt, is 's morgens de helft van een normale dosis melatonine nog niet afgebroken. Dit leidt na enkele weken gebruik tot stapeling van melatonine en 24 uur hoge melatoninespiegels.

Voorafgaand aan een behandeling met melatonine kan worden vastgesteld of iemand melatonine normaal of juist traag kan afbreken. Dat doen we door middel van een zogeheten 'melatonine clearance test', ook wel 'metabolisatie test' genoemd. Deze kan thuis worden afgenomen. Bij deze test wordt 's morgens om 11:00 uur speeksel afgenomen (= nulmeting). Hierna wordt een lage dosis melatonine gegeven. Vervolgens wordt om 13:00 uur weer speeksel afgenomen (= piekwaarde berekening) en vervolgens 's middags om 15:00, 16:00 en 17:00 uur. Deze drie middagmetingen zijn nodig om te berekenen hoe snel of hoe traag de melatoninespiegel daalt. Op basis hiervan kan bepaald worden of iemand melatonine goed kan afbreken en of we een 'normale' dosis melatonine kunnen voorschrijven of dat we een lage dosis moeten voorschrijven. In geval van twijfel of als de 'melatonine clearance test' uitwijst dat de afbraak van melatonine te traag is, zal na enkele weken behandeling met een lage dosis melatonine 's middags een of tweemaal speeksel afgenomen moeten worden om te controleren of de melatonine spiegel op dat moment nog steeds normaal laag is. Als de melatoninespiegel overdag is gestegen, zal de dosis melatonine (nog verder) verlaagd moeten worden.

Bij SMS is het uitvoeren van een 'melatonine clearance test' niet nodig, omdat de eenmalige meting overdag bijna altijd voldoende informatie geeft over wel of niet te traag afbreken van melatonine.

Soms moet bij mensen die melatonine te traag afbreken de dosis melatonine dermate worden verlaagd, dat het voor het in slaap vallen onvoldoende effect meer heeft. In dat geval kan gekozen worden om melatonine in combinatie met een ochtenddosis omeprazol te gebruiken. Omeprazol is een geneesmiddel dat normaal voorgeschreven wordt om de aanmaak van maagzuur te remmen. Omeprazol stimuleert echter tevens de activiteit van CYP1A2, het enzym dat melatonine moet afbreken. Door omeprazol aan de behandeling met melatonine toe te voegen kan melatonine in een hogere en effectievere dosis worden voorgeschreven zonder het risico op hoge melatonine spiegels overdag.

Samenvatting gebruiksadviezen bij SMS:

Bij SMS met 'hoge' melatonine spiegel om Melatonine spiegel 12 – 13 uur hoger dan 10 pg/ml

Start met normale dosis bij naar bed gaan

- *Kinderen tot 10 jaar: 0,5 mg tot 1,0 mg.*
- *Kinderen vanaf 10 jaar en volwassenen: 1 mg tot 3 mg.*

Als het te kort werkt:

- *hogere dosis*
- *geven als ouders naar bed gaan geven*
- *eventueel retard tablet (Circadin 2mg of Slenyto 1mg)*

Bij onvoldoende verbetering en/of veel gedragsproblemen overdag:

- *een van de volgende vier selectieve β_1 -betablokkers:*
 - *Acebutolol (Sectral) 5 – 10 mg/kg*
 - *Atenolol (Tenormin) 0,5 – 2 mg/kg*
 - *Metoprolol (Selokeen) 1 – 3 mg/kg*
 - *Propranolol (Inderal) 1 – 2 mg/kg*

Bij SMS met 'lage' melatonine spiegel om Melatonine spiegel 12 – 13 uur lager dan 10 pg/ml

Start met normale dosis bij naar bed gaan

- *Kinderen tot 10 jaar: 0,1 mg tot 0,3 mg.*
- *Kinderen vanaf 10 jaar en volwassenen: 0,3 mg tot 0,5 mg*
- *NB: Risico trage afbraak is groot.*

Als het te kort werkt:

- *lets hogere dosis*
- *geven als ouders naar bed gaan geven*

Als het effect van melatonine na enkele weken weer afneemt is waarschijnlijk sprake van een stoornis in de afbraak van melatonine.

Advies: enkele dagen stoppen met melatonine en hervatten met lagere dosis.

Overweeg op een vaste dag in de week geen melatonine te geven.

Interacties (onderlinge wisselwerking van melatonine) met andere geneesmiddelen)

Er bestaan geneesmiddelen die de werking van het enzym CYP1A2 afremmen of juist stimuleren. Bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de werking van het enzym CYP1A2 remmen zal de melatonine spiegel stijgen en bestaat het risico op melatonine stapeling. Voor mensen bij wie het CYP1A2 enzym toch al te traag werkt wordt het risico op melatonine stapeling dan dus nog groter.

Geneesmiddelen die de afbraak van melatonine afremmen:

Geneesmiddelen die de activiteit van het enzym CYP1A2 afremmen ('inhibitors') zorgen ervoor dat melatonine trager wordt afgebroken. Daardoor bestaat het risico op stapeling van melatonine. Indien bij gebruik van een van deze geneesmiddelen het effect van melatonine afneemt ('s nachts vaker wakker worden, steeds vroeger wakker worden) kan sprake zijn van melatonine stapeling en dient het gebruik van melatonine te worden gestaakt. Om er zeker van te zijn dat sprake is van melatonine stapeling kan speeksel worden afgenomen om melatonine dagspiegel te meten (voorafgaand aan stoppen met melatonine). Na een week kan melatonine worden hervat, maar met de helft van de voorgeen gebruikte dosis.

Amiodaron (Cordarone®)	Ketoconazole Nizoral®)
Anticinceptiepil	Methoxsalen
Antipyrine	Mexiletine
Caffeine	Nalidixic acid
Cimetidine (Tagamet®)	Norethindron
Ciprofloxacine (Ciproxin®)	Norfloxacine
Citalopram (Cipramil®)	Paroxetine (Seroxat®)
Clarithromycine	Tacrine
Desipramine	Tacrolimus
Diltiazem (Tildiem®)	Theofylline (Theolair®)
Erythromycine	Ticlopidine
Ethinylestradiol	Troleandomycine
Fluoxetine (Prozac®)	Verapamil (Tarca®)
Fluvoxamine (Fevarin®)	Warfarine
Isoniazide (Rifinah®)	

Geneesmiddelen die de afbraak van melatonine stimuleren:

Geneesmiddelen die de activiteit van het enzym CYP1A2 stimuleren ('inducers') zorgen ervoor dat melatonine sneller wordt afgebroken. Daardoor kan het effect van melatonine tijdens gebruik van zo'n CYP1A2 stimulerend geneesmiddel afnemen (moeilijker in slaap vallen). In dit geval is er dus geen sprake van afname van het effect door melatonine stapeling, maar juist van afname van het effect doordat de melatonine dosis nu te laag is.

Voor mensen bij wie het CYP1A2 enzym te traag werkt is deze combinatie gunstig en wordt het risico op melatonine stapeling juist kleiner.

Carbamazepine (Tegretol®)	Omeperazol (Losec®, Losecosan®)
Fenobarbital	Primidon (Mysoline®)
Insuline	Rifampine (Rifadin®)
Lansoprazol (Prezal®)	Ritonavir (Kaletra®, Norvir®, Viekirax®)

Andere geneesmiddelen die door CYP1A2 worden afgebroken

Behalve melatonine wordt ook een groot aantal andere geneesmiddelen door CYP1A2 afgebroken. Bij gebruik van sommige van deze geneesmiddelen wordt de activiteit van CYP1A2 hierdoor dermate in beslag genomen, dat er voor de afbraak van melatonine te weinig capaciteit overblijft. In dat geval wordt melatonine te traag afgebroken en bestaat het risico op melatonine stapeling. Aanwijzingen hiervoor zijn het 's nachts vaker wakker worden en/of het 's morgens steeds vroeger wakker worden. Het advies is om dan tijdelijk met het gebruik van melatonine te stoppen. Om er zeker van te zijn dat sprake is van melatonine stapeling kan speeksel worden afgenomen om melatonine dagspiegel te meten (voorafgaand aan stoppen met melatonine). Na een week kan melatonine worden hervat, maar met de helft van de voorgeen gebruikte dosis.

Als blijkt dat je melatonine te traag afbreekt doordat het enzym CYP1A2 bij jou onvoldoende actief is, heeft dit ook gevolgen voor het gebruik van andere geneesmiddelen ('substrates') die door CYP1A2 worden afgebroken, ongeacht of je nu wel of geen melatonine gebruikt.. Deze geneesmiddelen worden dan uiteraard ook trager afgebroken. Dat kan ertoe leiden dat bij gebruik van deze geneesmiddelen sneller bijwerkingen kunnen optreden en dat de dosis dus lager moet zijn dan normaal. De arts zal bij deze geneesmiddelen dus van begin af aan voor een lagere dosering moeten kiezen.

Geneesmiddelen die ook door het CYP1A2 enzym worden afgebroken

Acetaminophen	Mirtazapine (Remeron®)
Alosetron	Naproxen (Aleve, Vimovo®)
Aminophylline	Nortriptyline (Nortrilen®)
Amitriptyline	Olanzapine (Zypadhera®, Zyprexa®)
Caffeine	Ondansetron (Zofran®)
Chloordiazepoxide	Pimozide (Orap®)
Chloorprimazine	Propafenon (Rytmonorm®)
Clomipramine	Propranolol
Clopidogrel (Grepid®, Iscover®, Plavix®)	Ramelteon
Clozapine (Leponex®)	Rasagiline (Azilect®)
Cyclobenzaprine	Riluzol (Glentek®, Rilutek®)
Desipramine	Ropinirol (Adartrel®, Requip®)
Diazepam (Stesolid®, Valium®)	Ropivacaine
Doxepine (Sinequan®)	Tacrine
Duloxetine (Cymbalta, Xeristar®)	Theofylline (Theolair®)
Estradiol (Progynova®, System®, Zumenon®)	Trifluoperazine
Flutamide	Verapamil (Isoptin®)
Fluvoxamine (Fevarin®)	Warfarine
Guanabenz	Zileuton
Haloperidol (Haldol®)	
Imipramine	
Levobupivacaine	preparaat voor plaatselijke verdoving en 'ruggenprik' verdoving:
Mexiletine	ropivacaine (Naropin)