

Venlafaxine + Ketoconazol/Voriconazol/ Cimetidine

M 1018

EM = normaal, PM = langzaam, UM = snel CYP2D6-metabolisme
O-desmethylvenlafaxine = ODV

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Lindh JD. Eur J Clin Pharmacol 2003;59:401-6.	ketoconazol	<p>Overall-effect (EM+PM):</p> <ul style="list-style-type: none"> - venlafaxine: toename AUC van 3888 naar 5426 nmol/l h (36%), Cmax van 284 naar 362 nmol/l (32%), t_{1/2} van 6.8 naar 7.5 h (8.6%) - ODV: toename AUC van 5969 naar 7265 nmol/l h (26%), Cmax van 287 naar 346 nmol/l (18%) <p>Uitgesplitst voor EM (n=14):</p> <ul style="list-style-type: none"> - venlafaxine: toename AUC van 2771 naar 3472 nmol/l h (21%), Cmax van 249 naar 300 nmol/l (26%), t_{1/2} van 5.2 naar 5.7 h (6.7%) - ODV: toename AUC van 7564 naar 9209 nmol/l h (23%), Cmax van 399 naar 448 nmol/l (14%) <p>Uitgesplitst voor PM (n=6):</p> <ul style="list-style-type: none"> - venlafaxine: toename AUC van 6496 naar 9987 nmol/l h (70%), Cmax van 364 naar 506 nmol/l (48%), t_{1/2} van 10.6 naar 11.8 h (12.9%) - ODV: toename AUC van 2249 naar 2729 nmol/l h (141%), Cmax van 96 naar 110 nmol/l (29%). <p>Regime: dag 1+2: ketoconazol 100 mg 2 dd; dag 2: venlafaxine 50 mg (EM) of 25 mg (PM) 1 dd, bij vrijwilligers. Gegevens zijn gecorrigeerd voor de dosis.</p> <p>Geen verandering ratio venlafaxine / ODV, geen verandering t_{1/2} ODV. Farmacokinetiek in PM was inconsistent, mogelijk werd biologische beschikbaarheid beïnvloed door braken.</p>	3A
SPC Eflexor	ketoconazol	<p>toename AUC venlafaxine met 70% en ODV met 33% na toediening ketoconazol bij PM CYP2D6-metaboliseerders; bij EM-metaboliseerders was de toename 21% en 23%.</p> <p>→ GIC: dezelfde resultaten als Lindh 2003</p> <p>SPC: bij combinatie met CYP3A4-remmers kunnen de spiegels van venlafaxine en ODV stijgen. Voorzichtigheid wordt geadviseerd.</p>	0A

Hynninen V-V. Clin Pharmacol Ther 2008;83:342-8.	voriconazol	<p>- venlafaxine: toename AUC van 883 naar 1371 ng h/ml (53%), Cmax van 82.5 naar 102.7 ng/ml (34%)</p> <p>- ODV: toename AUC van 2483 naar 3054 ng h/ml (14%), Cmax van 129.9 naar 140.1 ng/ml (1%)</p> <p>- toename 'active moiety' (AUC venlafaxine + ODV) van 3366 naar 4425 (31%)</p> <p>Uitgesplitst voor UM (n=3):</p> <p>- zonder voriconazol: AUC venlafaxine 333 in UM vs 642 ng h/ml in EM</p> <p>- met voriconazol: kinetische parameters in UM en EM vergelijkbaar.</p> <p>Uitgesplitst voor PM (n=1):</p> <p>- AUC venlafaxine + ODV 1.8x hoger dan die in EM+UM</p> <p>Regime: voriconazol 400 mg 2dd dag 1 en 200 mg 2dd dag 2; venlafaxine 75 mg 1 uur na de laatste dosis voriconazol, bij 12 vrijwilligers 3-way crossover, 4 weken washout.</p> <p>Geen verandering ratio venlafaxine/ODV, geen verandering t_{1/2} venlafaxine en ODV.</p>	3A
Troy SM. J Clin Pharmacol 1998;38:467-74.	cimetidine	<p>toename venlafaxine Cmax van 184 naar 293 ng/ml (59%), AUC van 2511 naar 4066 ng.hr/ml (62%), C_{ss} van 105 naar 169 ng/ml (61%).</p> <p>Geen verandering C_{ss} ODV.</p> <p>toename C_{ss} venlafaxine + ODV met 13%</p> <p>Regime: dag 1-10 venlafaxine 50 mg/dag, dag 6-10 cimetidine 800 mg/dag, bij 18 vrijwilligers cross-over.</p>	3A

Opmerkingen

WFG: belangrijk dat je bij venlafaxine bewaakt op contra-indicatie CYP2D6 PM en UM.

Informatie niet doortrekken naar de standaardlijst krachtige CYP3A4-remmers, dat doen we alleen als het metabolisme uitsluitend via CYP3A4 gaat; venlafaxine gaat hoofdzakelijk via 2D6 en 3A4.

Stockley:

- ketoconazol: klinische relevantie van deze farmacokinetische wijzigingen staat niet vast. Echter, het is niet waarschijnlijk dat de bescheiden toename in venlafaxine en de actieve metaboliet in EM-metaboliseerders klinisch relevant is.

- cimetidine: slechts geringe toename farmacologische activiteit; aanpassen van de venlafaxinedosering is niet nodig.

Hansten: "... in patients who are poor metabolizers of CYP2D6, venlafaxine metabolism may be more dependent on CYP3A4 and thus more affected by CYP3A4 inhibitors such as ketoconazole."

PubMed/Idis: niets gevonden voor andere krachtige CYP3A4-remmers.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	5 oktober 2010