

Venlafaxine + CYP2D6-remmers: bupropion M 1282A

NM = normal metaboliser PM = poor metaboliser EM = extensive metaboliser

| Onderbouwend | Stof | Effect | Code |
|---|------------------------------------|--|-------------|
| <p>Paslakis G. J Clin Psychopharmacol 2010;30:473-4. (letter to editor)</p> <p>venla = venlafaxine desven = desvenlafaxine</p> <p>therapeutische spiegels: venla: 30-175 µg/l desven: 60-325 µg/l</p> | <p>venlafaxine + bupropion</p> | <p>case-serie van 3 depressieve patiënten met onvoldoende effect op venlafaxine</p> <p># 1: vrouw (38), NM CYP2D6, onvoldoende effect met venla 375 mg, lithium, pregabaline. Bupropion 300 mg toegevoegd: toename spiegel venla factor 5.5 (156 → 864 µg/l) en desven factor 1.4 (392 → 559 µg/l); ernstige bijwerkingen: spanning, agitatie, hoofdpijn, insomnie. Bupropion gestopt en venla verlaagd naar 225 mg, na 1 week: spiegels venla 220 µg/l en desven 443 µg/l, bijwerkingen namen af. → GIC: spiegels na week nog verhoogd, kan door lange halfwaardetijd bupropion (20h) + metabolieten (35h)</p> <p># 2: vrouw (55), PM CYP2D6, onvoldoende effect met venla 225 mg, mirtazapine en opipramol; spiegels venla 251 µg/l en desven 628 µg/l →, dosering venla naar 150 mg want kennelijk poor metaboliser. Bupropion 300 mg toegevoegd: toename spiegel venla 308 µg/l en afname spiegel desven 66.9 µg/l, toename 'innerlijke spanning'. Bupropion gecontinueerd, venla verlaagd naar 75 mg, spiegels venla 107 µg/l en desven 21,6 µg/l. → GIC: uitgangspiegels bij venla 150 mg niet gegeven dus mate van toename/afname na toevoeging bupropion niet te geven.</p> <p># 3: vrouw (47), EM CYP2D6, onvoldoende effect met venla 375 mg. Bupropion 150 mg toegevoegd: toename spiegel venla factor 2.3 (38,9 → 88,6 µg/l) en spiegel desven factor 1.1 (204 → 222 µg/l), combinatie goed verdragen.</p> <p>Auteurs: venlafaxine door CYP2D6 omgezet in actieve metaboliet desvenlafaxine, deze wordt niet gemetaboliseerd door CYP2D6. Plasmaspiegel venlafaxine is normaal ca. helft van spiegel desvenlafaxine.</p> | <p>1-2A</p> |

| | | | |
|---|--|---|----|
| Kennedy S. J Clin Psychiatry 2002;63:181-6. ODV = O-desmethylvenlafaxine | venlafaxine + bupropion | toename dalspiegel venlafaxine factor 2.95 (van 192.1 → 567.1 ng/ml) en afname dalspiegel ODV met 58% (van 295.4 → 124.4 ng/ml) combinatie over algemeen goed verdragen; 1x myoclonie, 1x lactatie (ook bij andere SSRI gehad), 1 patiënt met historie van hypertensie ↑ geïsoleerde diast. bloeddruk (10 punten); alle patiënten reductie depressieve symptomen. Regime: venlafaxine XR (gem. 243,8 mg/dag) ≥6 weken of een SSRI, toevoeging bupropion SR 150 mg/dag gedurende 8 weken; 7 patiënten met depressie behandeld met venlafaxine of SSRI en seksuele stoornis (1 patiënt van oorspronkelijke 8 viel af na 2 weken combinatie). Auteurs: voorzichtig bij combinatie met bupropion. | 3A |
| | fluoxetine/ paroxetine + bupropion | Studie is ook gedaan met fluoxetine en paroxetine ipv venlafaxine: vrijwel geen wijziging plasmaspiegels. Auteurs: vreemd, hierbij ook CYP2D6 betrokken. Mogelijke verklaring: paroxetine en fluoxetine hebben een hoge affiniteit voor CYP2D6 en zijn moeilijk te verdringen van CYP2D6. Venlafaxine heeft lage affiniteit voor 2D6 en is wel te verdringen van substraat-bindingsplaats door hydroxybupropion. | |

| Overig | Stof | Effect |
|--------------------------|----------------------------------|---|
| SPC Eflexor, april 2014 | venlafaxine | Venlafaxine wordt door CYP2D6 omgezet in een actieve metaboliet ODV, en door CYP3A4 in minder werkzame metaboliet, N-desmethylvenlafaxine. |
| SPC Venlafaxine generiek | venlafaxine + CYP2D6-remmers | Bij combinatie met een CYP2D6-remmer is dosisaanpassing niet nodig (obv farmacokinetische profiel venlafaxine). Combinatie met remmers van zowel CYP2D6 en CYP3A4 is niet bestudeerd; combinatie niet aanbevolen. |
| SPC Zyban, nov 2014 | bupropion + CYP2D6-substraten | Bupropion en hydroxybupropion beiden CYP2D6-remmers. Voorzichtigheid bij combinatie met CYP2D6-substraten met kleine therapeutische breedte. Begin aan onderkant doseringsgebied (of bij reeds gebruik: overweeg verlagen dosering) van gelijktijdig middel. |

Opmerkingen

WFG 12-05-2015: combinatie wordt zelden toegepast voor depressie. Indien bupropion voor stoppen met roken: alternatief kiezen, effect bupropion bij stoppen met roken niet zo groot.

Er is bewijs voor bupropion; conform afspraak wordt ook de lijst sterke CYP2D6-remmers (fluoxetine, kinidine, paroxetine en ritonavir) gekoppeld.

Hansten: bupropion is sterke CYP2D6-remmer en kan de spiegel van venlafaxine verhogen, alleen relevant voor EM of (minder relevant) IM. Advies: monitor op symptomen van serotoninesyndroom bij combinatie van bupropion met venlafaxine (of andere SSRI's of SNRI's). GIC: EM is merendeel populatie.

Stockley: klinische relevantie interactie niet duidelijk. Volgens fabrikant venlafaxine en ODV equipotent wat betreft antidepressieve werking, verandering ratio naar verwachting klinisch niet relevant. Stockley zelf geeft geen advies, verwijst naar casus verergeren serotoninesyndroom bij venla + bupro + sertraline (GIC: niets mee doen, driehoeksrelatie).

PubMed: gezocht op andere krachtige CYP2D6-remmers; kinidine 2 studies gevonden (zie 12246b).

| | |
|-------------|--|
| Risicogroep | |
|-------------|--|

| | Interactie | Actie | Datum |
|----------------|------------|-------|-------------|
| Beslissing WFG | Ja | Ja | 12 mei 2015 |

Venlafaxine + CYP2D6-remmers: kinidine

B

| Onderbouwend | Stof | Effect | Code |
|---|------------------------|--|------|
| <p>Lessard E. Pharmacogenetics 1999;9:435-43.</p> <p>orale klaring = D/AUC₀₋₁₂</p> | venlafaxine + kinidine | <p>EM: toename AUC₀₋₁₂ venlafaxine met factor >8, afname orale klaring met factor 6 (van 100 naar 17 l/h), geen verschil renale klaring door kinidine; de klaring werd vergelijkbaar met een PM (23 l/h). PM: geen verschil in AUC of orale en renale klaring. Regime: venlafaxine 18.75 mg 2dd gedurende 48 uur met of zonder kinidine 100 mg 2dd; 14 gezonde, mannelijk vrijwilligers (8x EM, 6x PM). →GIC: waarden AUC venla ± kinidine niet gegeven.</p> | 3A |

| Overig | Stof | Effect |
|--|---|--|
| <p>Benazzi F. J Psychiatry Neurosci 1997;22:278-9. (letter to the editor)</p> | venlafaxine + fluoxetine en nortriptyline | <p>milde anticholinerge bijw. (constipatie, droge mond) bij man (70) op fluoxetine en nortriptyline. Fluoxetine gestopt, venlafaxine in week ingeslopen (75 mg/dag) waarna ernstige anticholinerge bijwerkingen (erg droge mond, onscherp zicht). Auteurs geven meerdere verklaringen: 1) remming CYP2D6 door rest fluoxetine + venlafaxine waardoor ↑nortriptyline; 2) remming CYP2D6 door venlafaxine hoger in vivo dan in vitro gezien; 3) rest fluoxetine remt afbraak venlafaxine via CYP2D6, daardoor venlafaxinespiegel hoger, meer remming afbraak nortriptyline door CYP2D6. → GIC: 3-hoeksrelatie.</p> |
| <p>Bhatara V. Ann Pharmacother 1998;32:432-6 <i>niet in bezit GIC</i></p> | venlafaxine + fluoxetine | <p>Omschrijving uit abstract: case report van serotonine-syndroom (diaforese, tremor, onduidelijke spraak, myoclonie, onrust, verstoord denken en diarree) na abrupt staken van fluoxetine en clonazepam en start venlafaxine en lorazepam. Patient gebruikte tevens: trazodon en cimetidine.</p> |
| <p>Benazzi F. J Clin Psychopharmacology 1999;19:96-8. (letter to the editor)</p> | venlafaxine + fluoxetine | <p>case-serie met 4 patienten die reeds fluoxetine gebruikten en onverwacht veel anticholinerge bijwerkingen hadden na toevoeging lage dosering venlafaxine (37.5 mg/dag). Na staken venlafaxine bij 3 van 4 verdwenen symptomen. Auteurs: vermoedelijk farmacokinetische interactie via CYP2D6 remming, venlafaxine spiegels nemen hierdoor toe waardoor adrenerge effecten en daardoor anticholinerge bijwerkingen. → WFG: niet onderbouwend; niets gemeten aan spiegels, normaal optredende bijwerking, geen rechalleng. Venlafaxine en fluoxetine remmen beide muscarine receptoren.</p> |

Opmerkingen

Hansten en Stockley: niets

PubMed: niets gevonden op ritonavir of paroxetine.

| | |
|-------------|--|
| Risicogroep | |
|-------------|--|

| | Interactie | Actie | Datum |
|----------------|------------|-------|--------------|
| Beslissing WFG | Ja | Ja | 14 juli 2015 |