


RELIS

PRODUSENTUAVHENGIG LEGEMIDDELINFORMASJON

 Nord-Norge
Tlf. 77 64 58 90

 Øst
Tlf. 23 01 64 11

 Sør
Tlf. 23 07 53 80

 Midt-Norge
Tlf. 73 55 01 60

 Vest
Tlf. 55 97 53 60

www.relis.no

Regionale legemiddelinformasjonssentre (RELIS) er et gratis tilbud til helsepersonell om produsentuavhengig legemiddelinformasjon. Vi er et team av farmasøyter og kliniske farmakologer og besvarer spørsmål fra helsepersonell om legemiddelbruk. Det er her gjengitt en sak utredet av RELIS som kan være av interesse for Utpostens lesere.

Escitalopram og røykeslutt med vareniklin

Spørsmål til RELIS

Ei kvinne (58) som bruker escitalopram (Cipralex) mot depresjon ønsker røykeavvenning ved hjelp av vareniklin (Champix). Kan escitalopram og vareniklin brukast samtidig?

Escitalopram er ein selektiv hemmar av serotonin (5-HT) reopptak (SSRI) med høg affinitet for det primære bindingssetet (1a). Vareniklin fungerer som ein partiell agonist for nikotin på neuronale nikotin- $\alpha 4\beta 2$ -acetylkolinreseptorar. Denne eigenskapen resulterer i ein viss grad av stimuli, men effekten er mindre enn for nikotin. Ved samstundes inntak av vareniklin og nikotin vil vareniklin antagonisere nikotin og dermed hindre full stimuli av reseptorane (1b). Vareniklin har ikkje vore så lenge på marknaden, men RELIS har allereie fleire gongar utreda interaksjonspotensiale mellom vareniklin og ulike psykofarmaka.

Mellom vareniklin og escitalopram er det ikkje funne nokon dokumenterte interaksjonar ved søk i ulike interaksjonsdatabasar. I preparatomtale for vareniklin er det oppgitt at det ikkje er sett klinisk relevante interaksjonar med andre legemiddel (1b). Sidan vareniklin er eit relativt nytt legemiddel, er det avgreinsa erfaringar med bruk av legemidlet saman med andre legemiddel.

Farmakokinetisk interaksjonspotensiale

Escitalopram metaboliserast i hovudsak via CYP 2C19, og i mindre grad CYP 2D6 og CYP 3A4 (1a). Det er vist *in vitro* at vareniklin ikkje hemmar desse enzyma, og at CYP 3A4 ikkje blir indusert av vareniklin (1b). Det er ikkje funne spesifikke studiar på om vareniklin induserer CYP 2C19. Vareniklin blir i sin tur berre metabolisert i liten grad. Det er ikkje klart kva enzym som medierer metabolismen (1b). Escitalopram hemmar CYP 2D6 og CYP 2C19 (1a), men i tilfelle desse enzyma skulle vere involverte i vareniklinmetabolismen ville dette sannsynligvis ha liten klinisk relevans då 92 prosent av vareniklin skiljast ut uendra via nyrene (1b).

Det er vist *in vitro* at CYP 1A2 ikkje blir indusert av vareniklin. Røykarar vil derimot ha høgare nivå enn elles av dette enzymet, noko som vil gå til bake ved røykeslutt. Det er viktig å vere merksam på dette i sambinding med røykeslutt og samtidig bruk av legemiddel som metaboliserast via dette enzymet, for eksempel trisykliske antidepressiva, olanzapin og teofyllin. Escitalopram metaboliserast ikkje via CYP 1A2 og vil ikkje bli påverka av denne endringa.

Farmakodynamisk interaksjonspotensiale

I preparatomtalen er vareniklin oppgitt å vere selektiv for $\alpha 4\beta 2$ -nikotinreseptorsubtypen og i tillegg å binde noko til 5-HT₃ reseptoren (1b), men dette er ikkje nærare omtala. Denne typen serotoninreseptor fins i hovudsak i det perifere nervesystemet, men førekjem også i hjernen og då særleg i area postrema. Stimulering av serotoninreseptorar i dette området knytast til kvalme, brekningar og oppkast. Stimulering av slike reseptorar i gastrointestinaltrakta kan gje same symptom (2).

Vareniklin har vist svært låg affinitet for målreseptorane til mellom anna antidepressiva, antipsykotika og anxiolytiske og hypnotiske legemiddel. Tilsvarande har også desse legemiddelgruppene vist låg affinitet til nikotin- $\alpha 4\beta 2$ -acetylkolinreseptorane. Det er difor usannsynleg at det skal skje farmakodynamiske interaksjonar mellom desse legemiddelgruppene (2). Det eksisterer imidlertid ei viss overlapping i biverknader av vareniklin og escitalopram. Blant dei biverknadane som for begge legemidla er oppgitt som vanlege eller svært vanlege i preparatomtalane finn ein kvalme, unormale draumar, endringar i appetitt, søvnløyse og svimmelheit (1a,b). I studiar på vareniklin er det ikkje forsøkt skilt mellom biverknader av legemidlet og effektar som skuldast at kroppen ikkje lenger får tilført nikotin (1b). Sidan vareniklin ikkje er prøvd ut i kombinasjon med antidepressiva og det er lite klinisk erfaring med dette kan det ikkje trekkjast ein sikker konklusjon om risiko ved vareniklinbehandling av desse pasientane (2). Ein studie i rotter har antyda at ein antagonist selektiv for nikotin- $\alpha 4\beta 2$ -acetylkolinreseptorane ikkje påverka antidepressiv-liknande effekt av citalopram (3), men dette funnet kan ikkje utan vidare overførast til å gjelde menneske.

Depresjon og røyking

Det er sett ein vesentleg komorbiditet mellom depresjon og nikotinavhengigheit (4). Basert på epidemiologiske data og enkelte farmakologiske funn, er det sett fram hypotesar om at nikotinerge acetylkolinreseptorar kan vere involverte i den underliggjande mekanismen for depresjon (3). I fase III-studie av vareniklin oppgav 4,4 prosent av dei inkluderte pasientane tidlegare depresjon (2). Vi har imidlertid ikkje funne data på vareniklin og eventuell innverknad på depresjonstilstanden. I preparatomtalen er det oppgitt at seponering av vareniklin har gitt auka irritabilitet, røykesug, depresjon og/eller søvnløyse hos inntil tre prosent av pasientane, og at behovet for gradvis dosereduksjon må vurderast. Det tilråddast også forsiktighet i forhold til pasientar som har hatt psykiatrisk sjukdom i anamnesen og rådgjeving i forhold til dette (1b).

Det er også foreslått at røykeslutt kan medføre risiko for tilbakefall av ein tidlegare depresjon, med rasjonale anten at røykeslutt kan fjerne den antidepressive effekten av nikotin eller at depressive symptom oppstår som ein del av eit nikotinabstinenssyndrom. Det er likevel usikkert om nikotinabstinens er knytt til depresjon, og det er heller ikkje kjent i kva grad røyking skjer på grunn av den antidepressive effekten av nikotin. Depresjon er også blant dei minst vanlege abstinenssymptoma ved røykeslutt (5). Ein større studie har vist at røykarar med depresjon ikkje nødvendigvis har større vanskar med å slutte å røyke enn andre (4).

Konklusjon

Vareniklin er eit relativt nytt legemiddel med få kjente interaksjonar og eit teoretisk sett lågt generelt interaksjonspotensiale. Ein farmakokinetisk interaksjon mellom vareniklin og escitalopram er ikkje sannsynleg. Ut frå selektiviteten til legemidla er det heller ikkje forventa ein direkte farmakodynamisk interaksjon, men det eksisterer ei viss overlapping i biverknader for dei to legemidla. Det fins hypotesar om at påverknad av nikotinerge reseptorar med legemiddel eller nikotin kan vere knytt til endringar i depresjonstilstanden.

Referansar

1. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) a: Cipralex (Sist endra: 09. mai 2007) b: Champix (Sist endra: 26.april 2007) <http://www.legemiddelverket.no/preparatomtaler>.
2. EMEA Scientific discussion. Champix 2006. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/champix/champix.htm>
3. Popik P et al. Nicotine and nicotinic receptor antagonists potentiate the antidepressant-like effects of imipramine and citalopram. *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1196–1202.
4. John U et al. Depressive disorders are related to nicotine dependence in the population but do not necessarily hamper smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (2): 169–76.
5. John R. Hughes. Depression during tobacco abstinence. Review. *Nicotine Tob Res* 2007; 9 (4): 443–6.

