



## Interaktion mellan Vfend och Trimonil

Vad är känt angående interaktion mellan vorikonazol (Vfend) och karbamazepin (Trimonil)?

Frågan gäller en patient med epilepsi och cystisk fibros, som har en aspergillos och behandlas med vorikonazol. Enligt Fass är kombinationen kontraindicerad.

Helena Bergström/Ylva Böttiger, DRIC (Huddinge), juni 2003, Drugline nr 20118

Karbazepin metaboliseras av cytokrom P450-isoenzymerna CYP3A4 och CYP2C8 [1] och tillhör gruppen antiepileptika, som inducerar CYP3A4. Vorikonazol är ett antimykotikum, som tillhör gruppen azoler, och metaboliseras av framför allt CYP2C19 men även av CYP2C9 och CYP3A4. I Sverige är azolerna ketokonazol (Fungoral), flukonazol (Diflucan), itraconazol (Sporanox) och vorikonazol (Vfend) registrerade. Azolerna inhiberar CYP3A4 i varierande grad [2]. Två publicerade fallrapporter beskriver öknings av karbamazepinkoncentrationer vid samtidig administrering av terapeutiska doser karbamazepin och 150–400 mg flukonazol/dag. I det ena fallet resulterade de ökade koncentrationerna i toxicitetssymtom [3, 4].

**Två hundra mg ketokonazol** per dag, givet till 8 patienter med epilepsi och med stabila karbamazepinkoncentrationer, resulterade i en 29-procentig ökning av karbamazepinplasmanivåerna [5]. Kombinationen av itraconazol och karbamazepin är studerad endast hos två patienter som behandlades med fenytoin i tillägg till karbamazepin. Patienterna behandlades med 400 mg itraconazol dagligen mot aspergillos utan effekt. Nivåerna av itraconazol i serum var mycket låga eller omätbara [6].

Kombinationsbehandling med karbamazepin och vorikonazol har aldrig studerats. På grundval av karbamazepinets förmåga till kraftig induktion av CYP3A4 har kombinationen dock bedömts som olämplig av såväl producenten som Läkemedelsverket [Produktresumé vorikonazol].

Om karbamazepin kombineras med vorikonazol kan två saker inträffa: För det första blir plasmahalterna av vorikonazol lägre än förväntat på given dos, på grund av inducerat CYP3A4, med risk för terapivikt och recidiv. För det andra stiger halten av karbamazepin i serum då vorikonazol hämmar CYP3A4. Hur stor ökning respektive minskning kan tänkas bli, och vilken klinisk signifikans detta skulle få, är svårt att förutsäga. De metaboliserande enzymerna uppvisar stora intra- och inter-individuella skillnader avseende läkemedelsmetabol kapacitet. Det är inte känt huruvida vorikonazol orsakar en liten eller en uttalad hämning av CYP3A4 [Information från medicinskt ansvarig, Pfizer, 2003-06-26].

Regelbunden mätning av substansernas koncentration i blodet kan utföras för att på så sätt kunna anpassa doserna med tanke på risk för biverkningar respektive underbehandling. Plasmaanalyser av såväl karbamazepin som vorikonazol kan utföras vid avdelningen för klinisk farmakologi vid Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge. Om substansernas koncentrationer i blod följs regelbundet är det alltså fullt möjligt att kombinera karbamazepin med vorikonazol.

**Uppföljning.** Patienten fick vorikonazol i dubbel dos, dvs 200 × 2 under 3 veckor (normal underhållsdos 100 mg × 2 hos patienter <40 kg). Plasmakoncentrationerna av karbamazepin följdes veckovis och ökade från 16 µmol/l till 29 µmol/l efter insättning av vorikonazol (referensintervall 20–40 µmol/l). Inga analyser på vorikonazol utfördes, då analyserna endast utfördes utom-

lands vid behandlingstillfället.

## Referenser

1. Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M. Metabolic drug interactions. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000 p. 222.
2. Hansten PD, Horn JR. Hansten and Horn's Drug interactions analysis and management. St Louis: Facts and Comparisons; 2000.
3. Finch CK, Green CA, Self TH. Fluconazole-carbamazepine interaction. South Med J 2002;95:1099-100.
4. Nair DR, Morris HH. Potential fluconazole-induced carbamazepine toxicity. Ann Pharmacother 1999;33:790-2.
5. Spina E, Arena D, Scordo MG, Fazio A, Pisani F, Perucca E. Elevation of plasma carbamazepine concentrations by ketoconazole in patients with epilepsy. Ther Drug Monit 1997;19:535-8.
6. Stockley IH. Drug interactions. 6th ed. London: The Pharmaceutical Press; 2002.