

Allt fler kvinnor i fertil ålder tar antidepressiva läkemedel

VIKTIGT MED FLER STUDIER AV PREPARATENS FARMAKOKINETIK VID GRAVIDITET

Depression och ångestsyndrom är vanligt förekommande vid graviditet, med en uppskattad prevalens kring 10–15 procent [1]. Obehandlad depression under graviditet har bland annat associerats med ökad risk för prematur födsel [2].

De vanligaste antidepressiva läkemedel som förskrivs till kvinnor i fertil ålder är selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), Tabell 1 [3]. Andelen svenska kvinnor i fertil ålder som förskrivs antidepressiva läkemedel har ökat kraftigt det senaste decenniet (Figur 1) [3]. I Sverige använder minst 4 procent av alla kvinnor antidepressiva läkemedel under graviditeten [4]. Det bör poängteras att en del antidepressiva läkemedel har fler indikationer än enbart depression och ångest, exempelvis amitriptylin, som även används vid vissa smärttillstånd [5].

Någon påvisbar riskökning för fosterskador vid användning i tidig graviditet tycks inte finnas för ser-

Markus Svensson, underläkare, geriatriska kliniken, Skånes universitetssjukhus
 ● markussvensson95@gmail.com

Arne Reimers, med dr, specialistläkare

Margareta Reis, docent, enhetschef, de båda sistnämnda avdelningen för klinisk farmakologi, Laboratoriemedicin, Region Skåne

sterande pulmonell hypertension, är dock låg för såväl läkemedelsexponerade (0,1–0,5 procent) som icke-exponerade barn (0,05–0,3 procent) [7, 9].

Vid farmakologisk behandling av gravida måste man värdera ovanstående risker mot de risker obehandlad sjukdom medför för modern och barnet. Korrekt diagnostik med noggrann bedömning av tillståndets svårighetsgrad är av yttersta vikt för en adekvat risk/nyttoanalys. Vid till exempel lindriga depressiva symtom är nyttan med farmakologisk behandling begränsad, och psykoterapeutiska interventioner rekommenderas i första hand [10]. Vid måttlig till svår depression föreligger indikation för farmakologisk terapi, vilket då bör erbjudas som behandlingsalternativ även för gravida kvinnor [10]. Målsättningen med farmakologisk terapi är densamma för gravida som för icke-gravida, det vill säga remission av de depressiva symtomen. Det är inte önskvärt att minska doseringen av läkemedlet under graviditeten, om detta medför försämrad behandlingseffekt. Då utsätter man fortfarande fostret för risker associerade med läkemedlet, samtidigt som modern riskerar att återinsjukna i en depressiv episod [10].

Farmakokinetik

Det sker ett flertal fysiologiska förändringar vid graviditet. Dessa förändringar kan påverka läkemedels far-

»Korrekt diagnostik med noggrann bedömning av tillståndets svårighetsgrad är av yttersta vikt för en adekvat risk/nyttoanalys.«

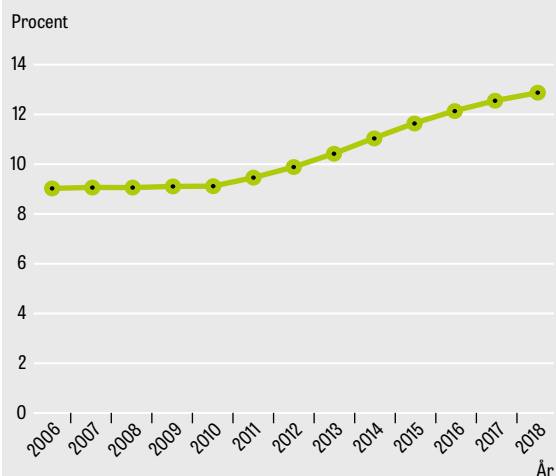
tralin, citalopram, escitalopram, venlafaxin eller amitriptylin. Vad beträffar mirtazapin är kunskapsunderlaget sämre, men troligtvis är missbildningsrisken försumbar [6]. Däremot finns det data som indikerar en något förhöjd missbildningsfrekvens (främst hjärtmissbildningar) vid användning av paroxetin eller fluoxetin i tidig graviditet (2,8 respektive 2,6 procent jämfört med förväntade 2,1 procent) [7, 8]. Det är för tillfället oklart om vortioxetin, duloxetin eller bupropion ger ökad risk för missbildningar. På Janus-info.se finns en sammanfattning av kunskapsläget för respektive preparat [8].

Intrauterin exponering för antidepressiva läkemedel påverkar i viss mån även det nyfödda barnet. Risken för övergående respiratoriska och neurologiska symtom hos barnet är något förhöjd om modern använt SSRI under graviditeten [9]. Den absoluta risken för allvarliga neonatala komplikationer, såsom persi-

HUVUDBUDSKAP

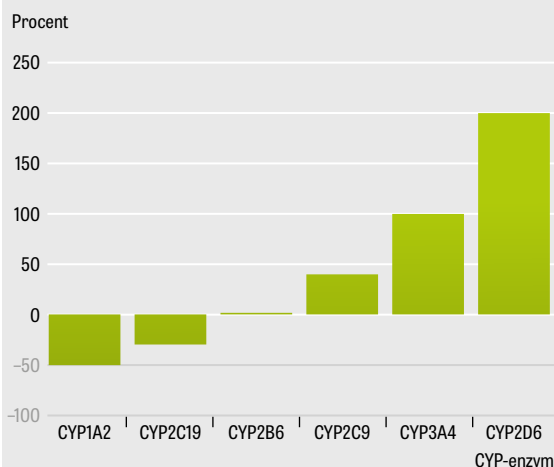
- Depression är vanligt förekommande vid graviditet.
- Risken för fosterskador är liten med de flesta antidepressiva läkemedel.
- Fysiologiska förändringar i samband med graviditet påverkar läkemedels farmakokinetik.
- Metabolism via CYP har stor betydelse för elimineringen av antidepressiva läkemedel.
- CYP-aktiviteten kan förändras vid graviditet.
- CYP2D6-aktiviteten ökar kraftigt, vilket ger lägre serumkoncentrationer av vissa läkemedel (exempelvis paroxetin och fluoxetin).
- En sänkt serumkoncentration medför risk för klinisk försämring.
- Förändrad farmakokinetik, bruk av interagerande läkemedel samt osäkerhet rörande följsamhet till ordination motiverar serummonitorering vid graviditet.

FIGUR 1. Medicinering med antidepressiva läkemedel



► Trend för medicinering med antidepressiva läkemedel till kvinnor i fertil ålder (15–49 år) i Sverige [3]. Y-axeln representerar andelen kvinnor som medicinerades med minst ett antidepressivt preparat under respektive kalenderår.

FIGUR 2. Förändring i metabol aktivitet



► Förändring i metabol aktivitet för olika cytokrom P450 (CYP)-enzymer vid graviditet. Procenttalen representerar uppskattad förändring i metabol aktivitet vid den tredje trimestern jämfört med utgångsvärdet (icke-gravid) [12, 15].

makokinetik (hur läkemedel omsätts i kroppen) och därmed även deras serumkoncentration och kliniska effekt. Graviditetsillamående, förhöjt pH i magsäcken samt minskad gastrointestinal motilitet kan medföra försämrad absorption. Ökad total kroppsvatten-volym och plasmavolym, kombinerat med minskad koncentration av läkemedelsbindande plasmaproteiner (framför allt albumin), påverkar distributionen av läkemedel. Flertalet läkemedel metaboliseras via cytokrom P450 (CYP)-enzymer och/eller konjugerande enzymer, såsom uridindifosfat-glukuronosyltrans-

»Förändrad farmakokinetik under graviditeten påverkar koncentrationen av läkemedel i serum och andra vävnader.«

feraser (UGT). Dessa enzyms aktivitet kan förändras under graviditeten (Figur 2). Blodflöde och glomerulär filtrationshastighet (GFR) via njurarna ökar med 50–80 procent, vilket ökar eliminationen av läkemedel med huvudsakligen renal elimination, exempelvis litium [11–13].

Metabolism via CYP-enzymer är central för elimination av antidepressiva läkemedel [14]. Denna metabolism kan öka, minska eller förbli konstant under graviditeten, beroende på vilket CYP-enzym som avses (Figur 2). Storleken av dessa förändringar varierar också mellan individer. Den exakta mekanismen för förändrad enzymaktivitet vid graviditet är okänd [15]. Förändrade nivåer av vissa hormoner (progester-

ron, östrogen och kortisol) hos gravida har föreslagits som förklaring till inducering (ökad aktivitet) av CYP3A4 och CYP2C9 samt inhibition (lägre aktivitet) av CYP2C19 [15]. CYP2D6 induceras kraftigt under graviditeten. Prekliniska studier indikerar att förändrad reglering via transkriptionsfaktorerna SHP (small heterodimer partner) och KLF9 (Krüppel-liknande faktor 9) kan ha betydelse för denna enzyminduktion [16].

Förändrad farmakokinetik under graviditeten påverkar koncentrationen av läkemedel i serum och andra vävnader. Ökad metabolism/elimination ger lägre serumkoncentrationer, vilket för vissa patienter medför - i strid mot spontan intuition - att dosen behöver höjas. Som exempel behöver man ofta höja dosen av litium (ökad renal elimination) och lamotrigin (ökad metabolism via UGT1A4) för att bibehålla terapeutisk effekt i samband med graviditet [11, 17].

Antidepressiva läkemedels farmakokinetik vid graviditet

En sammanfattning av de vanligaste antidepressiva preparatens farmakokinetik vid graviditet kan ses i Tabell 1. De preparat som uppvisar störst förändring i serumkoncentrationer vid graviditet är fluoxetin och paroxetin.

Serummonitorering vid graviditet

Serummonitorering, therapeutic drug monitoring (TDM), används rutinmässigt för läkemedel med snäv och väldefinierad terapeutisk bredd (exempelvis litium) [18]. Något tydligt samband mellan serumkoncentrationer och klinisk respons av nyare antidepressiva läkemedel har inte kunnat fastställas på gruppnivå. Den intraindividella variabiliteten är dock låg för dessa preparat [19, 20]. Detta har medfört en utveckling från populationsbaserade till individbaserade referenskoncentrationer, ibland benämnt »TDM 2.0« [18]. Kortfattat innebär detta att patienten blir sin egen referens: den serumkoncentration patienten har vid god symtomkontroll (remission) och minimala

TABELL 1. De vanligaste antidepressiva preparaten förskrivna till kvinnor i fertil ålder i Sverige år 2018 [3]. I kolumn två visas antalet kvinnor i åldern 15–49 år som förskrivits med minst ett recept av respektive preparat.

Preparat	Kvinnor 15–49 år (n)	Metabolism	Kliniskt relevanta aktiva metaboliter	Totalt antal deltagare i studierna	Serumkoncentration vid graviditet	Kommentar
● Sertralín	98 562	CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 samt UGT1A6, UGT2B4, UGT2B7 [24]	– [25]	49	↕ ?	Fyra studier [26–29]. Resultaten från dessa är motstridiga. Två studier indikerar fallande SK i tredje trimestern [28, 29]. En studie indikerar stabila SK under graviditeten [26]. Den största studien (n = 34) indikerar att SK stiger med ~70 procent i tredje trimestern jämfört med utgångsvärdet ¹ [27].
● Escitalopram	50 834	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 [30]	– [31]	97	→	Två studier [27, 29]. Oförändrade SK under graviditetens samtliga trimestrar.
● Citalopram	31 736	CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 [30]	– [31]	76	↓	Fyra studier [27–29, 32]. Indikerar att SK sjunker något (~30 procent) i tredje trimestern jämfört med utgångsvärdet ¹ .
● Fluoxetin	29 752	CYP2D6 [33]	Norfluoxetin [14]	80	↓	Sex studier [21, 27, 28, 34–36]. Indikerar sjunkande SK (30–60 procent) av fluoxetin i tredje trimestern jämfört med utgångsvärdet ¹ . TAK (fluoxetin + norfluoxetin) är även något lägre (15–35 procent) i tredje trimestern.
● Venlafaxin	27 849	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 [37]	O-desmetylvenlafaxin (ODV) [37]	44	→	Fyra studier [27, 28, 38, 39]. Samstämmiga med något lägre SK (10–25 procent) av venlafaxin i tredje trimestern jämfört med utgångsvärdet ¹ . TAK (venlafaxin + ODV) förblir dock relativt oförändrad under graviditeten.
● Mirtazapín	27 753	CYP2D6, CYP3A4 [40]	– [41]	–	↓?	Inga studier har gjorts för mirtazapín. Möjligen sjunker SK i tredje trimestern till följd av ökad metabolism/elimination via CYP2D6 och CYP3A4.
● Amitriptylin	23 869	CYP2C19, CYP3A4 [42]	Nortriptylin [42]	–	↓?	Inga studier har gjorts för amitriptylin. Dock har en studie gjorts för nortriptylin [43]. I denna sågs lägre SK av nortriptylin i tredje trimestern jämfört med utgångsvärdet ¹ . Möjligen är TAK (amitriptylin + nortriptylin) lägre i tredje trimestern till följd av ökad metabolism/elimination av nortriptylin.
● Bupropion	16 489	CYP2B6, CYP2C19, samt karbonylreduktaser [44–46]	Hydroxibupropion (OHBP) [47]	28	→	En studie [48]. Oförändrade SK av såväl bupropion som OHBP under graviditetens samtliga trimestrar.
● Duloxetin	16 017	CYP1A2, CYP2D6 [49, 50]	– [51]	–	→ ?	Inga studier har gjorts för duloxetin. Troligen stabila SK under graviditeten (induktion av CYP2D6 kompenseras med inhibition av CYP1A2).
● Vortioxetin	6 568	CYP2D6 [52]	– [52]	–	↓?	Inga studier har gjorts för vortioxetin. Möjligen sjunker SK i tredje trimestern till följd av ökad metabolism/elimination via CYP2D6.
● Paroxetin	5 273	CYP2D6 [53]	– [54]	93	↕	Två studier [22, 27]. För kvinnor som var snabba metaboliserare (normal CYP2D6-funktion, n = 43) sågs ~50 procent lägre SK i tredje trimestern jämfört med utgångsvärdet ¹ . Situationen var den motsatta för kvinnor som var långsamma metaboliserare (nedsatt CYP2D6-funktion, n = 30); deras SK ökade i stället ~30 procent i den tredje trimestern.

CYP = cytokrom P450-enzym; UGT = uridindifosfat-glukuronosyltransferas; SK = serumkoncentration, TAK = total aktiv koncentration i serum (moderssubstans + aktiv metabolit). 1. Utgångsvärdet (serumkoncentration) togs i regel antingen före graviditeten, i början av graviditeten (första trimestern) eller postpartum.

biverkningar blir málkoncentration, exempelvis vid återinsättning av läkemedlet efter en tids uppehåll [18].

Vid graviditet finns det flera aspekter som motiverar serummonitorering. Farmakokinetiska förändringar medför att koncentrationen av vissa läkemedel (exempelvis fluoxetin och paroxetin) drastiskt förändras, vilket kan leda till klinisk försämring för vissa patienter [21, 22]. I studien av Ververs et al sågs exempelvis ökade depressiva symtom för snabba (normala) metaboliserare (n = 43) i tredje trimestern, då serumkoncentrationer av paroxetin var 50 procent lägre än

i tidig graviditet [22]. Andra skäl till serummonitorering under graviditet är bruk av interagerande läkemedel samt osäkerhet rörande följsamhet till ordination [18]. Ett serumprov före graviditeten kan användas som riktvärde för koncentrationsnivåer senare under graviditeten. Vi rekommenderar regelbunden mätning med 1–3 månaders intervall beroende på individuell risk för återinsjuknande. Högst risk föreligger vid tidigare långvariga eller recidiverande depressiva episoder, vilket motiverar kortare intervall mellan serumproven [23].

Framtiden

Kunskapen kring antidepressiva läkemedels farmakokinetik vid graviditet är begränsad. För de flesta preparat finns enbart ett fåtal små studier tillgängliga. När det gäller duloxetin, mirtazapin, amitriptylin och vortioxetin saknas studier helt. Med tanke på att antalet kvinnor i fertil ålder som tar antidepressiva läkemedel ökar, är det naturligt att informationsbehovet kring denna terapi vid graviditet också ökar. Fler farmakokinetiska studier kommer att spela en viktig roll för evidensbaserad optimering av medicinering till gravida i framtiden. ○

- Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2020;117:FYLY

SUMMARY

Pharmacokinetics of antidepressants during pregnancy

Depression is common during pregnancy, and a considerable proportion of pregnant women take antidepressants. Modern antidepressants (e.g. SSRIs) are fairly safe to use during pregnancy. Several physiological changes occur in the pregnant state, possibly affecting the pharmacokinetics of many drugs. Metabolism via CYP enzymes are important for the elimination of antidepressants. This metabolism may increase, decrease or remain constant throughout pregnancy. The activity of CYP2D6 increases drastically with pregnancy progression, causing decreasing serum concentrations of drugs metabolised via this enzyme. Examples of such drugs are paroxetine and fluoxetine. The field of pregnancy-related pharmacokinetics of antidepressants is still in its early stages. More research will be necessary in the future, to enable evidence-based clinical decisions and optimise antidepressant treatment for pregnant women.

REFERENSER

- Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, et al. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord*. 2017;219:86-92.
- Nordeng H, van Gelder MM, Spigset O, et al. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(2):186-94.
- Statistik om läkemedel 2018. Stockholm: Socialstyrelsen; 2019. Artikelnr 2019-4-8.
- Zoega H, Kieler H, Nørgaard M, et al. Use of SSRI and SNRI antidepressants during pregnancy: a population-based study from Denmark, Iceland, Norway and Sweden. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144474.
- Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(7) CD008242.
- Smit M, Dolman KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation - a systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016;26(1):126-35.
- Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010;40(10):1723-33.
- Janusinfo, Region Stockholm. Janusmed fosterpåverkan [citerat 2 jul 2019]. <https://www.janusinfo.se/beslutsstod/janusmedfosterpaverkan>. 4.72866553160e98a7ddf-1ce6.html?docid=909
- Nörby U, Forsberg L, Wide K, et al. Neonatal morbidity after maternal use of antidepressant drugs during pregnancy. *Pediatrics*. 2016;138(5).
- Läkemedelsbehandling av depression, ångest-syndrom och tvångs-syndrom hos barn och vuxna. Information från Läkemedelsverket. 2016;(6):26-59.
- Westin AA, Brekke M, Molden E, et al. Changes in drug disposition of lithium during pregnancy: a retrospective observational study of patient data from two routine therapeutic drug monitoring services in Norway. *BMJ Open*. 2017;7(3):e015738.
- Pariente G, Leibson T, Carls A, et al. Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002160.
- Sturgiss SN, Dunlop W, Davison JM. Renal haemodynamics and tubular function in human pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1994;8(2):209-34.
- Hiemke C, Härtter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther*. 2000;85(1):11-28.
- Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(1):53-62.
- Pan X, Ning M, Jeong H. Transcriptional regulation of CYP2D6 expression. *Drug Metab Dispos*. 2017;45(1):42-8.
- Ohman I, Beck O, Vitols S, et al. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49(6):1075-80.
- Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(1-02):9-62.
- Lundmark J, Reis M, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring of sertraline: variability factors as displayed in a clinical setting. *Ther Drug Monit*. 2000;22(4):446-54.
- Reis M, Lundmark J, Björk H, et al. Therapeutic drug monitoring of racemic venlafaxine and its main metabolites in an everyday clinical setting. *Ther Drug Monit*. 2002;24(4):545-53.
- Sit D, Perel JM, Luther JF, et al. Disposition of chiral and racemic fluoxetine and norfluoxetine across childbearing. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30(4):381-6.
- Ververs FFT, Voorbij HAM, Zwarts P, et al. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(10):677-83.
- Cohen LS, Altschuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006;295(5):499-507.
- Obach RS, Cox LM, Tremaine LM. Sertraline is metabolized by multiple cytochrome P450 enzymes, monoamine oxidases, and glucuronyl transferases in human: an in vitro study. *Drug Metab Dispos*. 2005;33(2):262-70.
- Sprouse J, Clarke T, Reynolds L, et al. Comparison of the effects of sertraline and its metabolite desmethylsertraline on blockade of central 5-HT reuptake in vivo. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(4):225-31.
- Freeman MP, Nolan PE Jr, Davis MF, et al. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(6):646-53.
- Westin AA, Brekke M, Molden E, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in pregnancy: changes in drug disposition. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181082.
- O'Brien L, Baumer C, Thieme D, et al. Changes in antidepressant metabolism in pregnancy evidenced by metabolic ratios in hair: a novel approach. *Forensic Sci Int*. 2010;196(1-3):93-6.
- Sit DK, Perel JM, Helsel JC, et al. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):652-8.
- Rochat B, Amey M, Gillet M, et al. Identification of three cytochrome P450 isozymes involved in N-demethylation of citalopram enantiomers in human liver microsomes. *Pharmacogenetics*. 1997;7(1):1-10.
- Paulzen M, Lammertz SE, Gründer G, et al. Measuring citalopram in blood and cerebrospinal fluid: revealing a distribution pattern that differs from other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(3):119-26.
- Heikkinen T, Ekblad U, Kero P, et al. Citalopram in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;72(2):184-91.
- Margolis JM, O'Donnell JP, Mankowski DC, et al. (R)-, (S)-, and racemic fluoxetine N-demethylation by human cytochrome P450 enzymes. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(10):1187-91.
- Heikkinen T, Ekblad U, Palo P, et al. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(4):330-7.
- Carvalho DM, Lanchote VL, Filgueira GCO, et al. Pharmacokinetics and transplacental transfer of fluoxetine enantiomers and their metabolites in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(4):1003-8.
- Kim J, Riggs KW, Misri S, et al. Stereoselective disposition of fluoxetine and norfluoxetine during pregnancy and breast-feeding. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61(2):155-63.
- Fogelman SM, Schmitter J, Venkatakrishnan K, et al. O- and N-demethylation of venlafaxine in vitro by human liver microsomes and by microsomes from cDNA-transfected cells: effect of metabolic inhibitors and SSRI antidepressants. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(5):480-90.
- ter Horst PG, Larmené-Beld KH, Bosman J, et al. Concentrations of venlafaxine and its main metabolite O-desmethylvenlafaxine during pregnancy. *J Clin Pharm Ther*. 2014;39(5):541-4.
- Klier CM, Mossaheb N, Saria A, et al. Pharmacokinetics and elimination of quetiapine, venlafaxine, and trazodone during pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27(6):720-2.
- Dahl ML, Voortman G, Alm C, et al. In vitro and in vivo studies on the disposition of mirtazapine in humans. *Clin Drug Investig*. 1997;13:37-46.
- De Graaf JS, Delbressine LPC. Contributions of the enantiomers of mirtazapine (Org 3770) and of its demethyl metabolite to its neuropharmacological profile in rats [abstract]. *Trends Drug Res*. 1989;69.
- Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ, von Moltke LL, et al. Five distinct human cytochromes mediate amitriptyline N-demethylation in vitro: dominance of CYP 2C19 and 3A4. *J Clin Pharmacol*. 1998;38(2):112-21.
- Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB. Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry*. 1993;150(10):1541-2.
- Hesse LM, Venkatakrishnan K, Court MH, et al. CYP2B6 mediates the in vitro hydroxylation of bupropion: potential drug interactions with other antidepressants. *Drug Metab Dispos*. 2000;28(10):1176-83.
- Molnari JC, Myers AL. Carbonyl reduction of bupropion in human liver. *Xenobiotica*. 2012;42(6):550-61.
- Chen Y, Liu HF, Liu L, et al. The in vitro metabolism of bupropion revisited: concentration dependent involvement of cytochrome P450 2C19. *Xenobiotica*. 2010;40(8):536-46.
- Martin P, Massol J, Colin JN, et al. Antidepressant profile of bupropion and three metabolites in mice. *Pharmacopsychiatry*. 1990;23(4):187-94.
- Fokina VM, Xu M, Rytting E, et al. Pharmacokinetics of bupropion and its pharmacologically active metabolites in pregnancy. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(11):1832-8.
- Lobo ED, Bergstrom RF, Reddy S, et al. In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(3):191-202.
- Skinner MH, Kuan HY, Pan A, et al. Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(3):170-7.
- Kuo F, Gillespie TA, Kulanthaivel P, et al. Synthesis and biological activity of some known and putative duloxetine metabolites. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004;14(13):3481-6.
- Chen G, Hojer AM, Areberg J, et al. Vortioxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(6):673-86.
- Bloomer JC, Woods FR, Haddock RE, et al. The role of cytochrome P450 2D6 in the metabolism of paroxetine by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;33(5):521-3.
- Haddock RE, Johnson AM, Langley PF, et al. Metabolic pathway of paroxetine in animals and man and the comparative pharmacological properties of its metabolites. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989;350:24-6.