

Novinky v lékových interakcích

(v alergologii a pneumologii)



Interakční akademie
DrugAgency, a.s.

Praha 22. listopadu 2019
PharmDr. Josef Suchopár

Tato přednáška je sponzorována společností Teva Pharmaceuticals CR s.r.o.

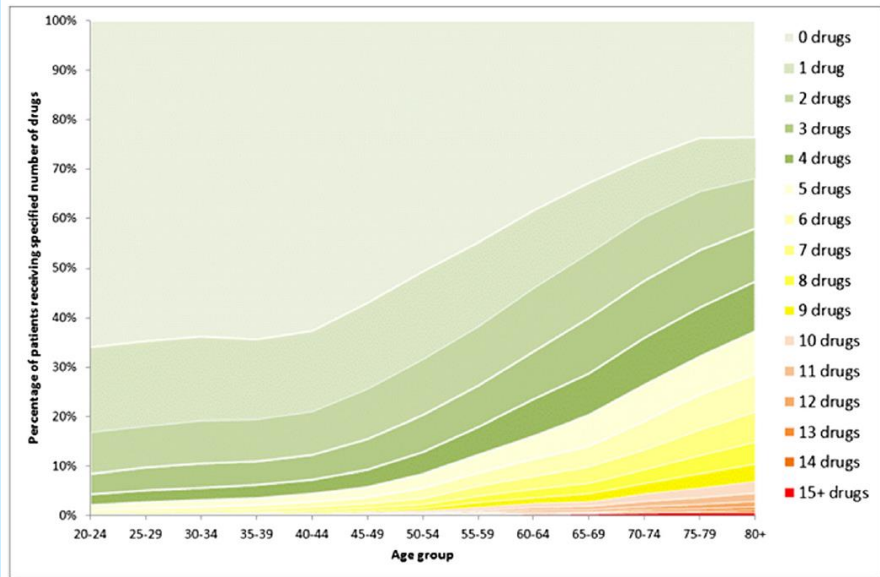
Definice lékových interakcí

Změna očekávaných vlastností léčiva způsobená jiným léčivem, potravou nebo jejími složkami, dietou, nápojem nebo doplňkem stravy.

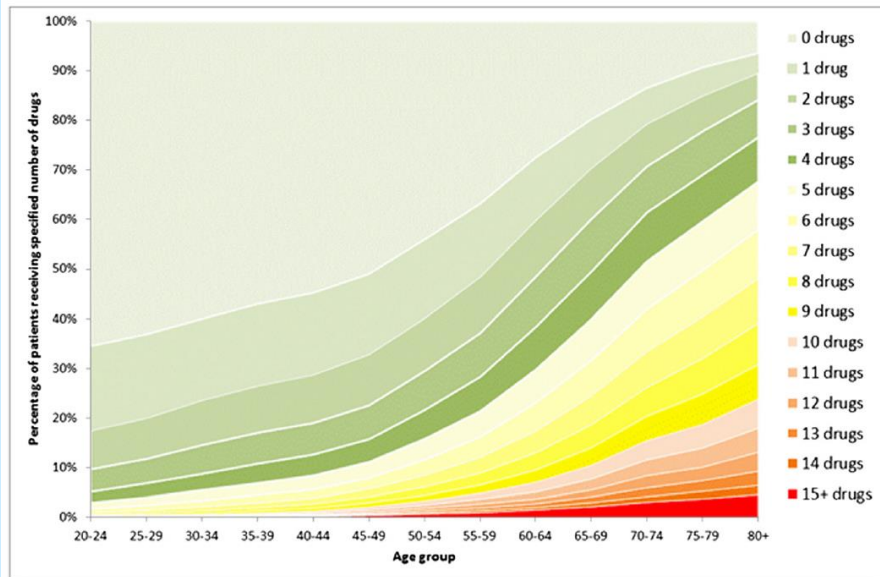
Důsledkem může být:

- zvýšení nebo snížení (ztráta) účinku
- zvýšení nebo snížení výskytu nežádoucích účinků
- jiné změny v účinku (reverzní efekt)
- neočekávaná toxicita
- poškození zdraví nebo smrt (v ČR v roce 2007 „pouze“ 25, v roce 2017 již 252 pacientů)

1995



2010



Guthrie B et al: The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. BMC Medicine 2015; 13: 74

Bruce Guthrie je profesorem university v Dundee a zároveň praktickým lékařem ve Skotsku.

Zkoumáno bylo 300 tisíc pacientů vždy po dobu 84 dnů.

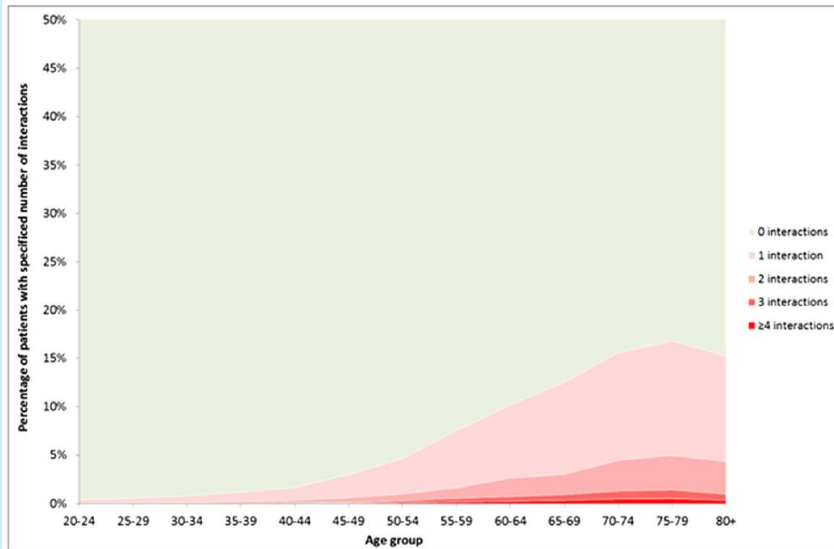
Potenciálně závažná léková interakce byla zjištěna:

1995: u 5,8 % dospělých
2010: u 13,1 % dospělých

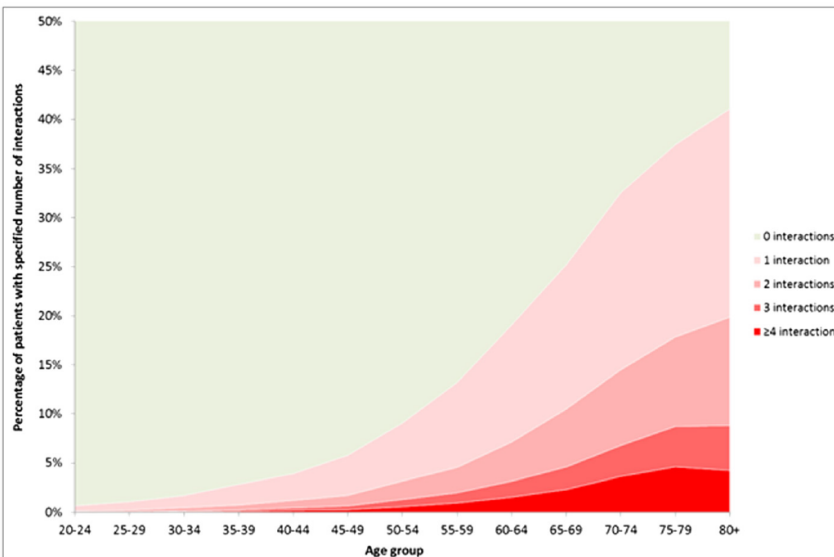
Oproti „juniorum“ (20-
29 let) senioři (≥ 80 let)
měli 18,8krát vyšší
pravděpodobnost
lékové interakce.

Po zohlednění rizika
plynoucího s užívání
více léků u seniorů ≥ 80
let a více: 7,34krát
vyšší riziko.

1995



2010



Počet užívaných léčiv a vzájemné působení

$$\text{počet} = (n^2 - n) / 2$$

Rekordmanka: 61
užívaných léků, tj.
1.830 potenciálních
interakcí

	lék 1	lék 2
lék 1	tan	tan
lék 2	tan	tan

1

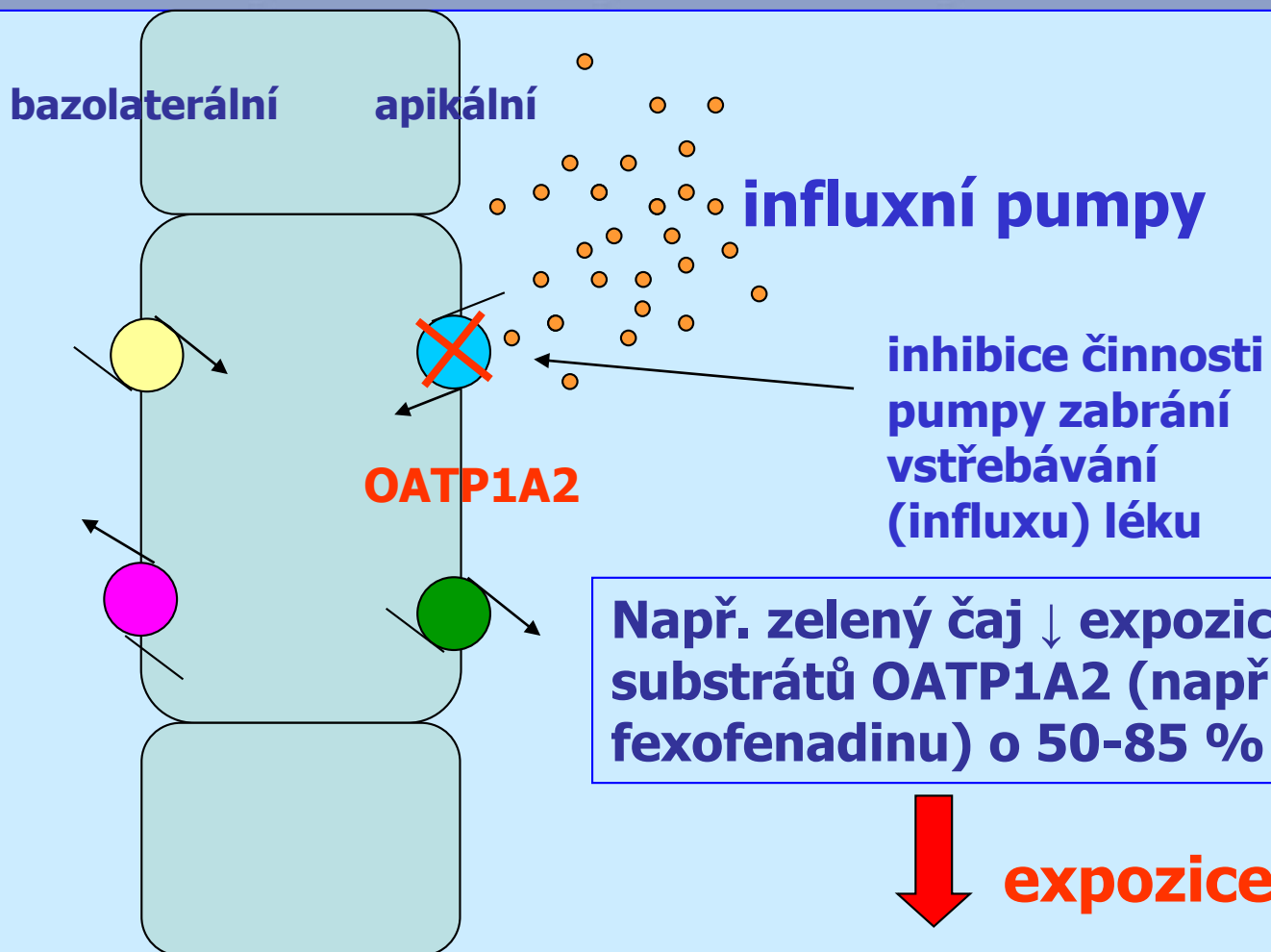
	lék 1	lék 2	lék 3
lék 1	tan	tan	tan
lék 2	tan	tan	tan
lék 3	tan	tan	tan

3

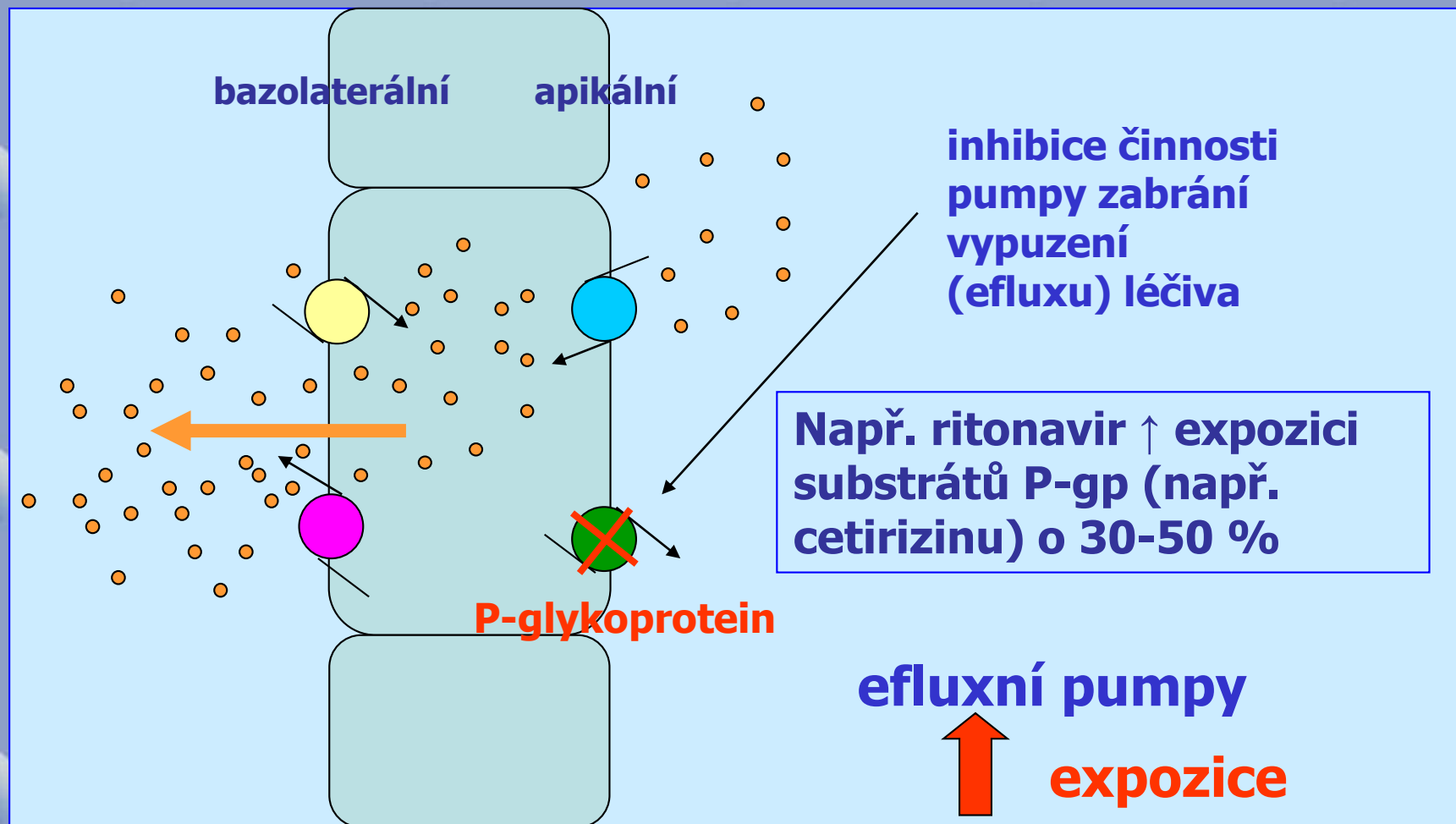
	lék 1	lék 2	lék 3	lék 4	lék 5	lék 6	lék 7	lék 8	lék 9	lék 10
lék 1	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan
lék 2	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan
lék 3	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan
lék 4	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan
lék 5	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan
lék 6	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan
lék 7	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan
lék 8	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan
lék 9	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan
lék 10	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan	tan

45

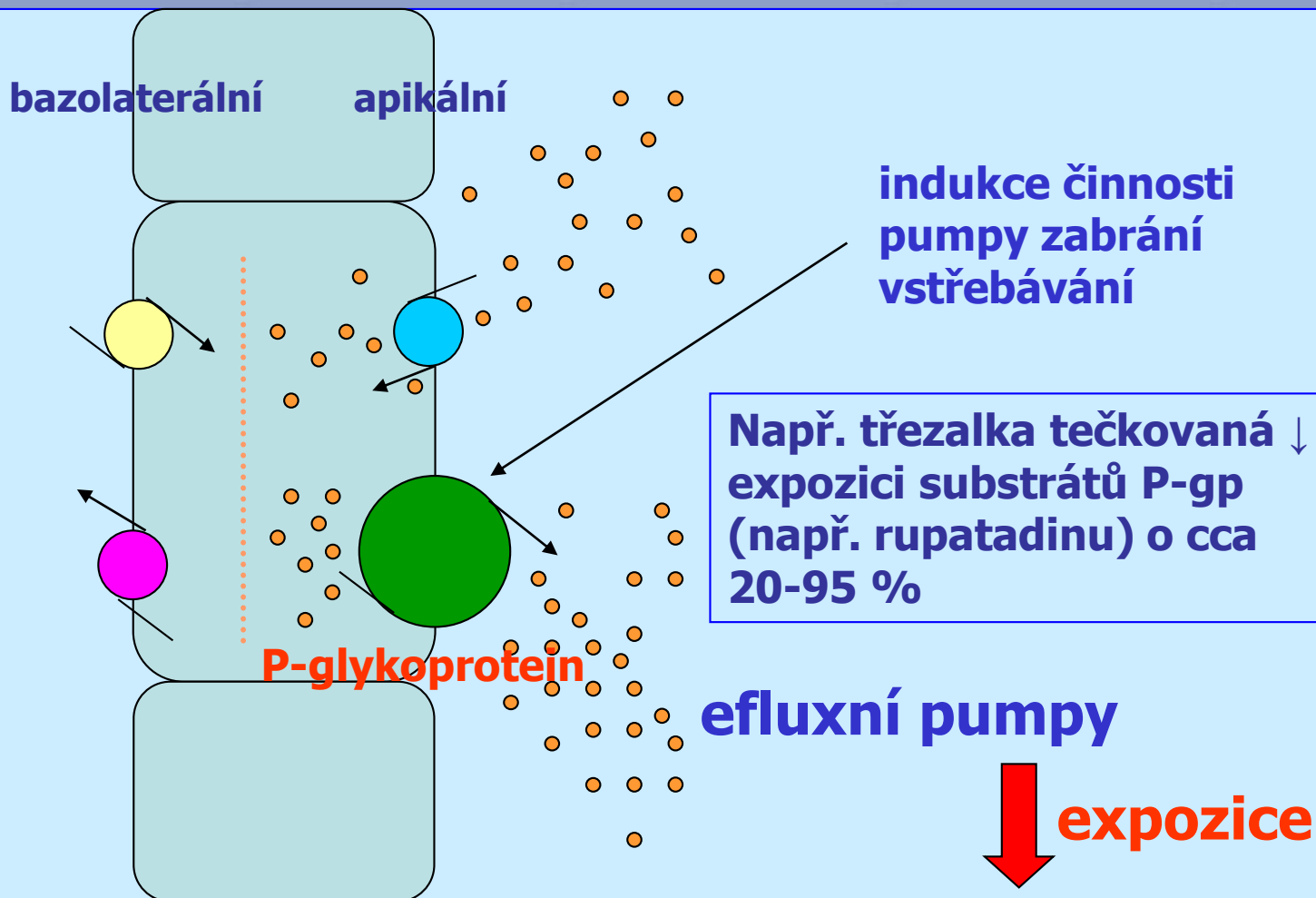
Vstřebávání léků enterocytem



Vstřebávání léku enterocytem



Vstřebávání léku enterocytem

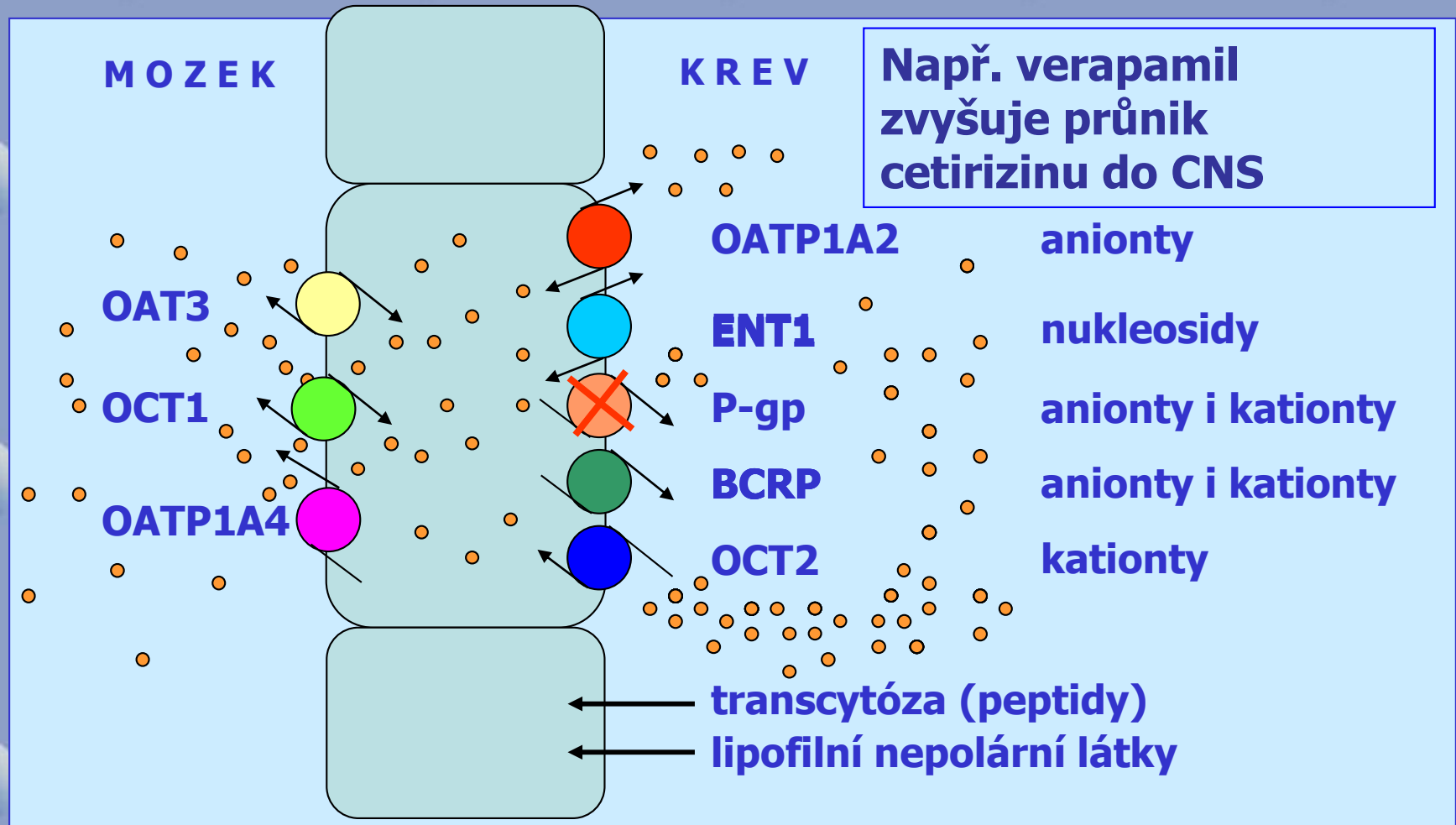


Silné a středně silné inhibitory (P-glykoproteinu)

silné: dronedaron, itrakonazol, ketokonazol,
ciklosporin, chinidin

středně silné: verapamil, karvedilol, ranolazin,
spironolakton, amiodaron, propafenon,
takrolimus, sirolimus, tikagrelor, chlorpromazin,
posakonazol, ritonavir a další inhibitory
retrovirových proteáz (s výjimkou indinaviru a
bocepreviru), erythromycin, lapatinib,
klarithromycin, roxithromycin, azithromycin,
telithromycin, mifepriston

Přestup hematoencefalickou bariérou

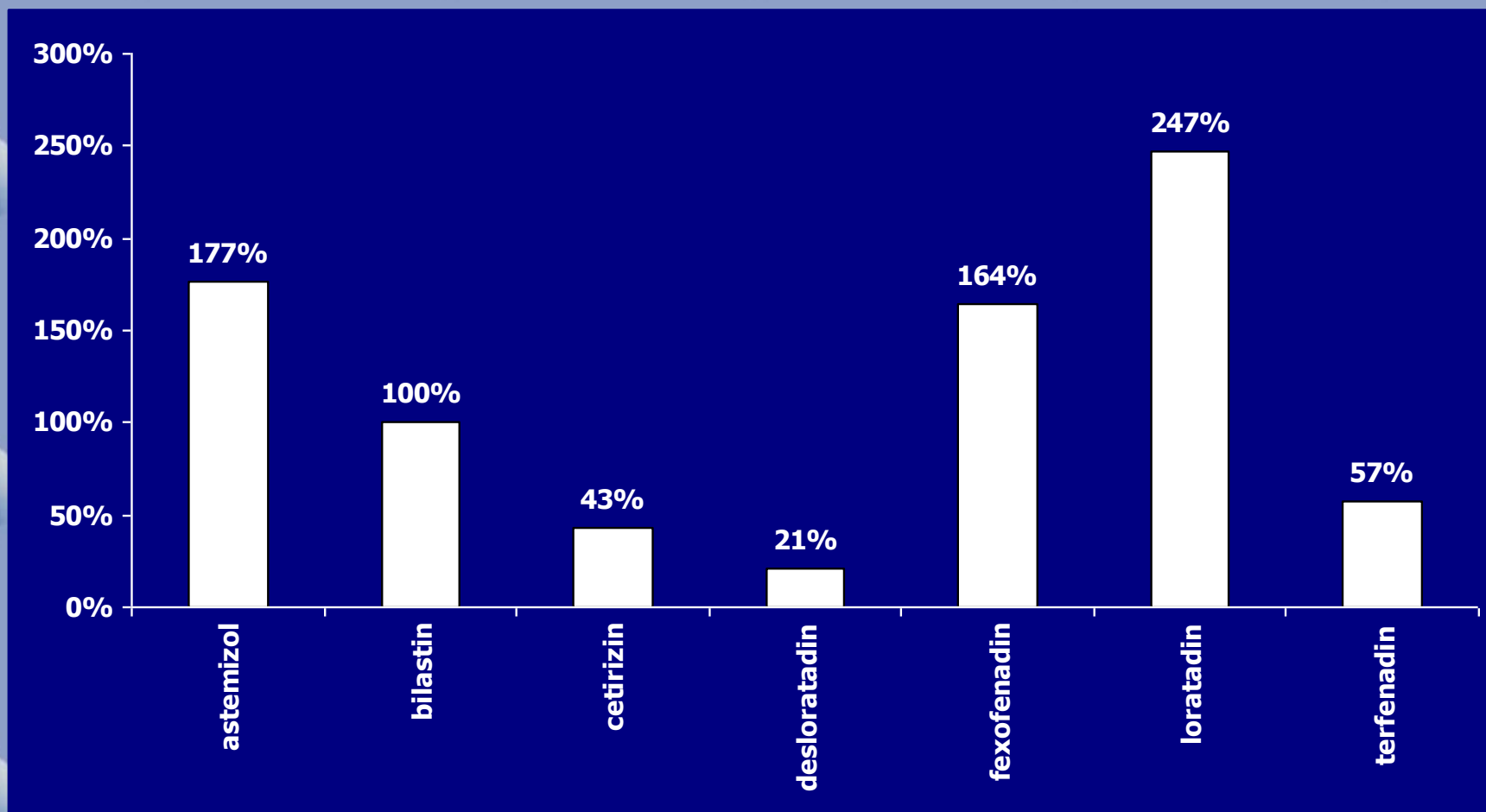


Vlastnosti antihistaminik

(délka působení, vliv jídla, substráty)

		t _{1/2}	vliv jídla	substrát CYP	substrát IT	substrát ET
ne-sedativní	cetirizin	10,0	ne	ne	OAT4 OCT2	P-gp MRP
	levocetirizin	9,8	ne	ne	OAT4 OCT2	P-gp MRP
	loratadin	8,4 (28,0)	ne	CYP2D6 CYP3A4	?	P-gp
	desloratadin	28,0	ne	CYP2C8 CYP3A4 CYP2D6 CYP2C19	?	P-gp
	rupatadin	5,9 (28,0)	+23 %	CYP3A4 CYP3A5	?	P-gp
	fexofenadin	15,0	-27 %	ne	OATP1A2	P-gp
	bilastin	14,5	-30 %	ne	OATP1A2	P-gp
sedativní	dimetinden	11,0	ne	CYP2D6	?	P-gp
	promethazin	10,0-14,0	ne	CYP2D6	?	P-gp

Inhibice CYP3A4 u AH₁ (ketokonazol nebo ritonavir)



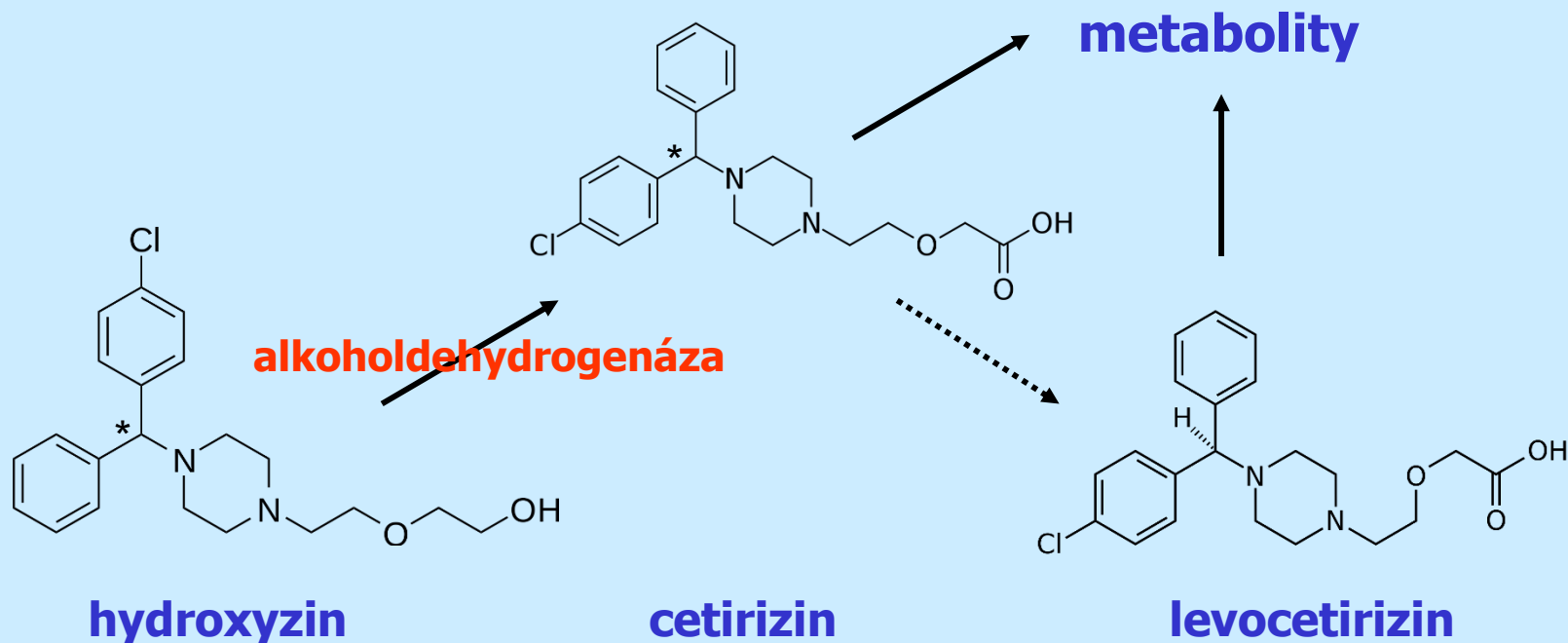
Zdroj: DrugAgency, 2019

Cetirizin

(lékové interakce uvedené v SPC)

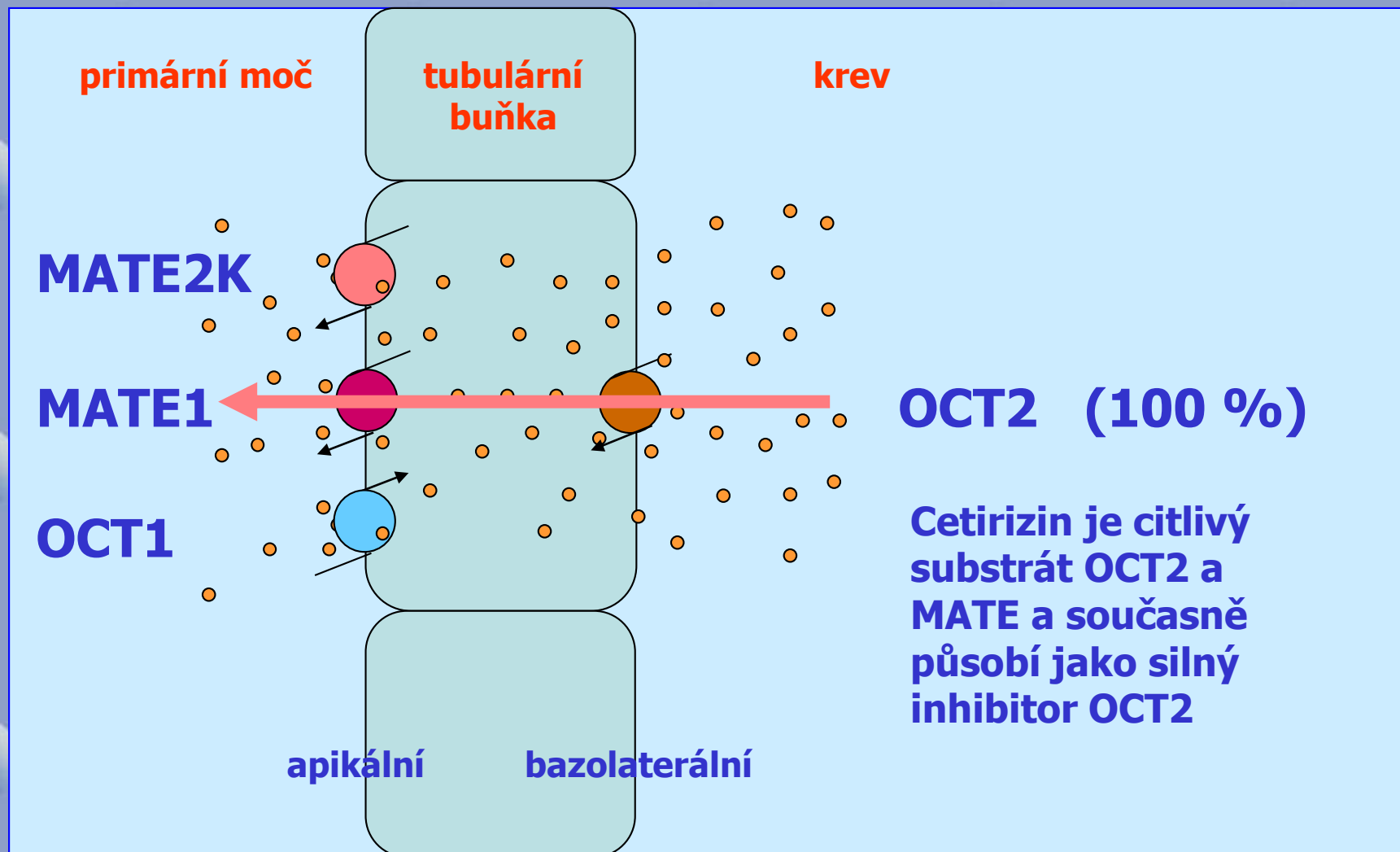
Žádné interakce s tímto antihistaminikem nejsou očekávány z důvodů farmakokinetických a farmakodynamických vlastností cetirizin-dihydrochloridu a jeho tolerančního profilu. Během provedených lékových interakčních studií, zvláště s pseudoefedrinem nebo s theofylinem v dávce 400 mg/den, nebyly prokázány ani farmakodynamické ani statisticky významné farmakokinetické interakce.

Cetirizin a jeho „deriváty“



Cetirizin a levocetirizin celkem 26,2 DDD/1000 obyvatel/den, tj. 52,5 % spotřeby všech antihistaminik (2018).

Eliminace cetirizinu buňkou ledvin



Efekt inhibitorů OCT2

Zpomalují eliminaci cetirizinu, zvyšují jeho plazmatické koncentrace.

Silné inhibitory: dolutegravir, cimetidin, ranolazin, vantedanib, cetirizin

Slabé a středně silné inhibitory: PPI, fampridin, naringin, ritonavir, olaparib, krizotinib

Žádná taková studie nebyla provedena, že k obdobným interakcím dochází a že mohou být klinicky významné víme z příkladu metforminu.

Cetirizin je navíc silný inhibitor OCT2.

Cetirizin

(+ amoxicilin/kyselina klavulanová)

Popsána kasuistika 35leté pacientky (Vilà-Nadal et al, 2019) cca měsíc užívající cetirizin, léčené A/KK (1 g á 8 hodin), po 4 dnech došlo k rozvoji vážné hepatotoxicity (ALT/AST >1500, ...), po vysazení cetirizinu a hospitalitace se stav postupně po 6 týdnech upravil.

Jiné 4 kasuistiky hepatotoxicity publikovány rok před tím (Coskun et al, 2018).

Cetirizin

(+ vitamin D)

Ve studii u 80 pacientů s alergickou rýmou a deficitem vitaminu D, celkem 35 pacientů suplementováno, po 8 týdnech významný rozdíl ve výskytu symptomů ($p=0,007$).

Loratadin

(lékové interakce uvedené v SPC)

Jak bylo zjištěno ve studiích psychomotorické výkonnosti, nemá loratadin při podání současně s alkoholem žádné potencující účinky.

Možné interakce se mohou objevit se všemi známými inhibitory CYP3A4 nebo CYP2D6 a mohou vést ke zvýšení hladin loratadinu, což může způsobit zvýšený výskyt nežádoucích účinků.

Příklad inhibitorů CYP3A4

Silné inhibitory:

kobicistat, klarithromycin, telithromycin, ketoconazol, miconazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, boceprevir, telaprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir, lopinavir, atazanavir, darunavir, tipranavir, nefazodon, idelalisib, chloramfenikol, ribociklib

Středně silné inhibitory:

konivaptan, verapamil, diltiazem, dronedaron, aprepitant, fosamprenavir, fluconazol, grapefruitová šťáva, amprenavir, fosmprenavir, erythromycin, ciprofloxacin, tofisopam, isavukonazol, krizotinib, nilotinib, imatinib, mifepriston

Slabé inhibitory:

alprazolam, amiodaron, amlodipin, atorvastatin, bicalutamid, cilostazol, cimetidin, ciklosporin, fluoxetin, fluvoxamin, isoniazin, nilotinib, kombinovaná perorální kontraceptiva, ranolazin, tikagrelor, propiverin, chlorzoxazon, ivakaftor, simeprevir

Příklad inhibitorů CYP2D6

Silné inhibitory:

fluoxetin, paroxetin, bupropion, terbinafin, cinacalcet, chinidin, pridopidin, dakomitinib, klomipramin

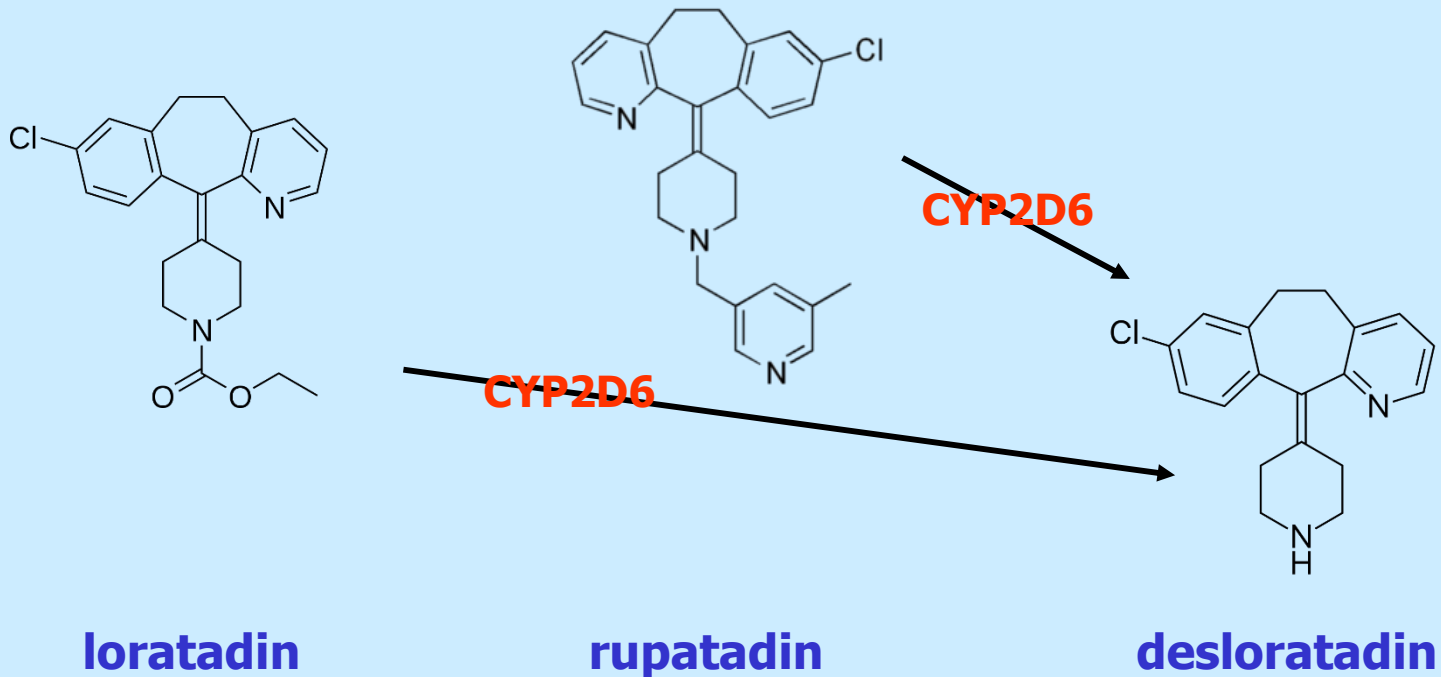
Středně silné inhibitory:

asunaprevir, amiodaron, dronedaron, propafenon, duloxetin, moklobemid, levomepromazin, chlorpromazin, celecoxib, parecoxib, valdecoxib, thioridazin, perfenazin, pimozid, haloperidol, dextropropoxyfen, ritonavir, tipranavir, abirateron, ethambutol, mirabegron, darifenacin, rolapitant, halofantrin, lumefantrin, eliglustat, ademethionin, flekainid

Slabé inhibitory:

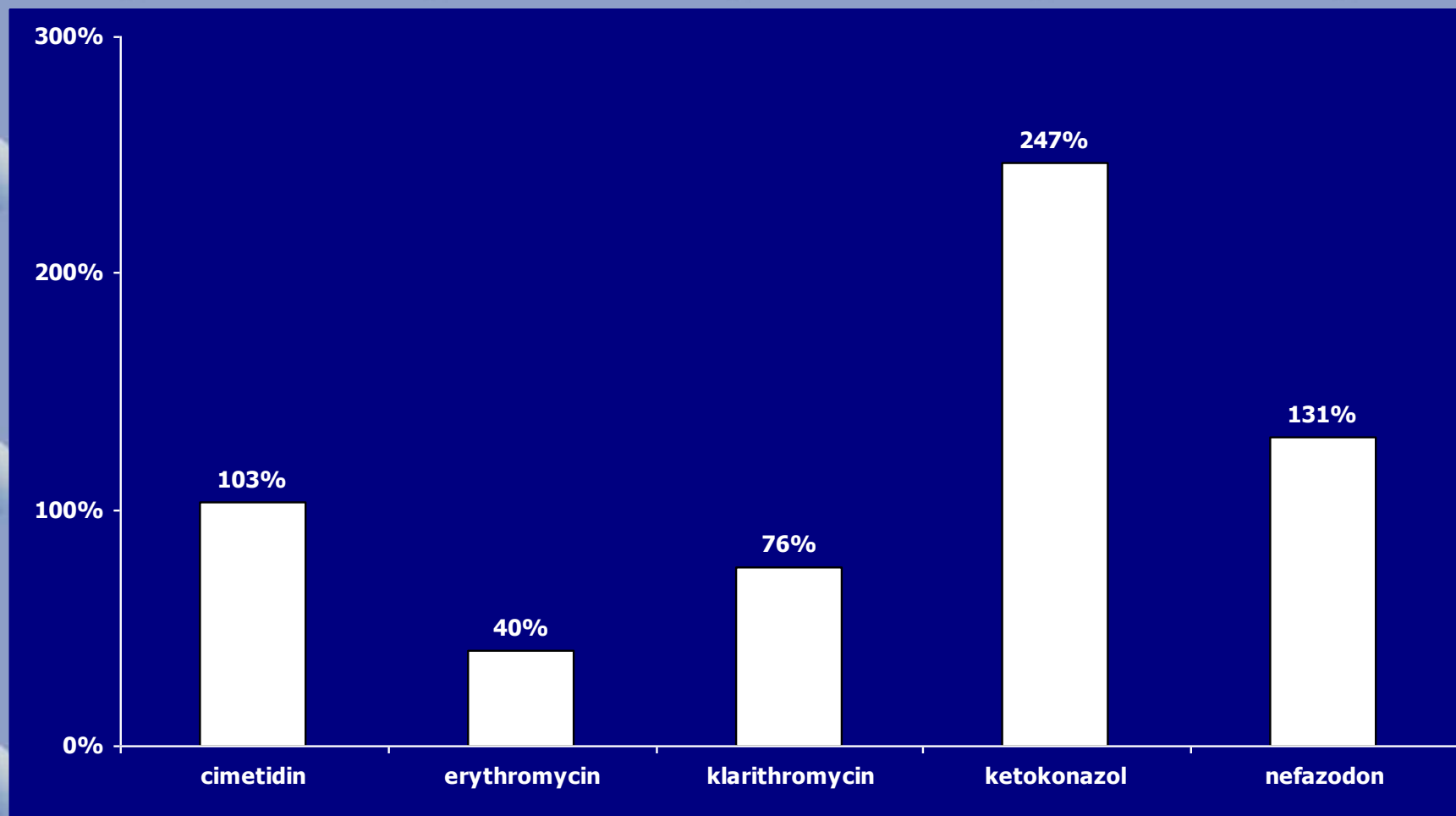
alogliptin, diphenhydramin, cimetidin, chinin, imatinib, gefitinib, fluvoxamin, sertralin, melperon, panobinostat, telithromycin, isavukonazol, venlafaxin, diltiazem, felodipin, nikardipin, kombinovaná perorální kontraceptiva, febuxostat, metoklopramid, riociguat, ropinirol, hydrochlorochin, citalopram, escitalopram, amitriptylin, pyronaridin, chlorochin, klobazam, kobicistat, lorkaserin, chorfeniramin

Loratadin a jeho deriváty



Celkem 20,6 DDD/1000 obyvatel/den, tj. 41,2 % spotřeby všech antihistaminik (2018).

Interakce loratadinu (inhibice CYP3A4/P-gp)



Zdroj: Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2019

Loratadin

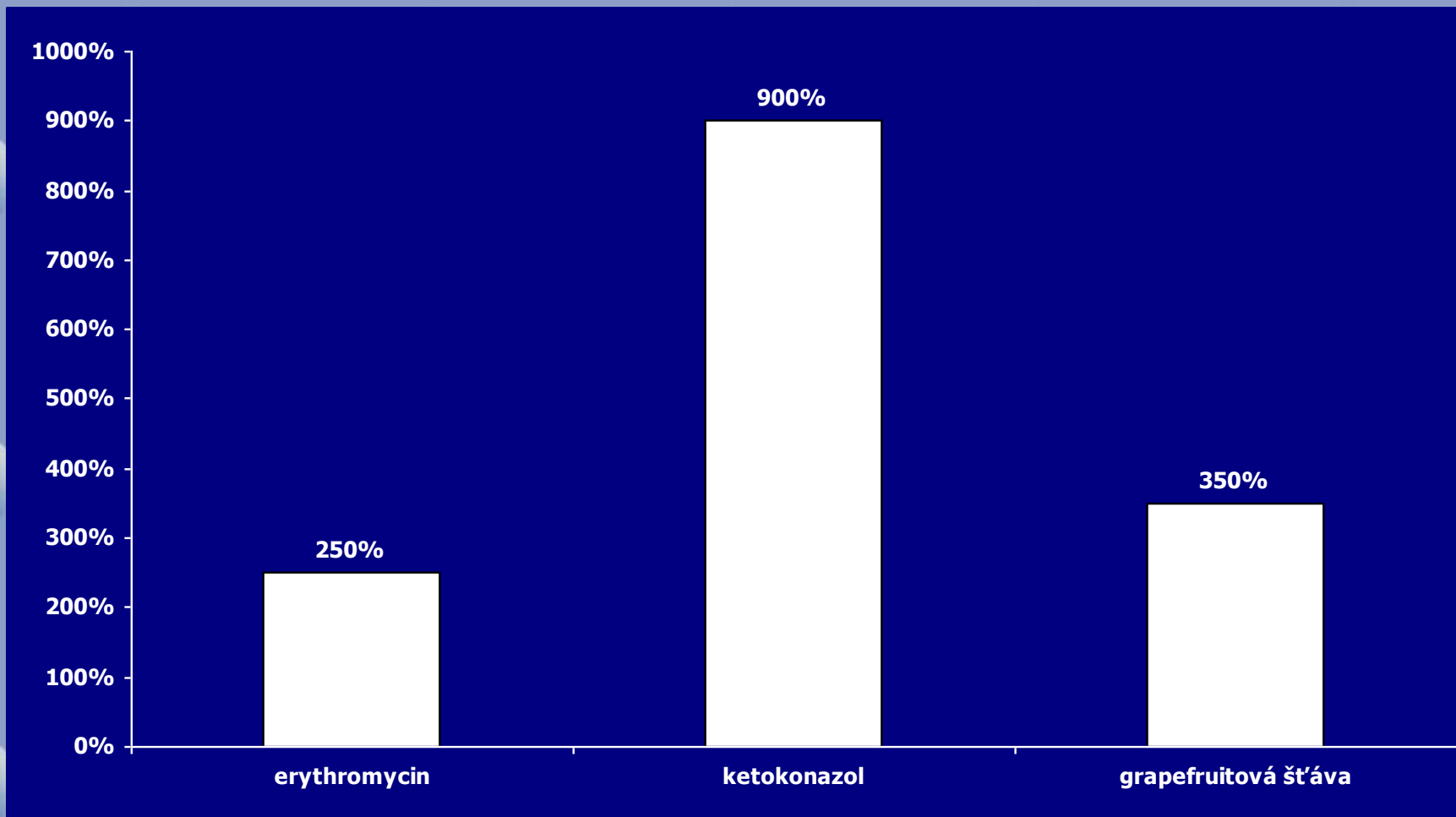
(+ jiné léky = ↑ rizika myopatie)

Kombinace loratadinu (Han et al, 2015) s některými léky zvyšuje riziko myopatie:

- simvastatin 2,20 (2,02-3,65 na 95% CI)
- alprazolam 1,90 (1,50-2,31 na 95% CI)
- ropinirol 2,68 (2,06-5,00 na 95% CI)

Mechanismus: loratadin je inhibitor transportéru monokarboxylových kyselin MCT1 a MCT4 (Leung et al, 2017), které transportují kyselinu mléčnou z myocytů.

Interakce rupatadinu (inhibice CYP3A4/P-gp)



Zdroj: Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2019

Příklad inhibitorů CYP2C8

Silné inhibitory:

gemfibrozil, klopidogrel

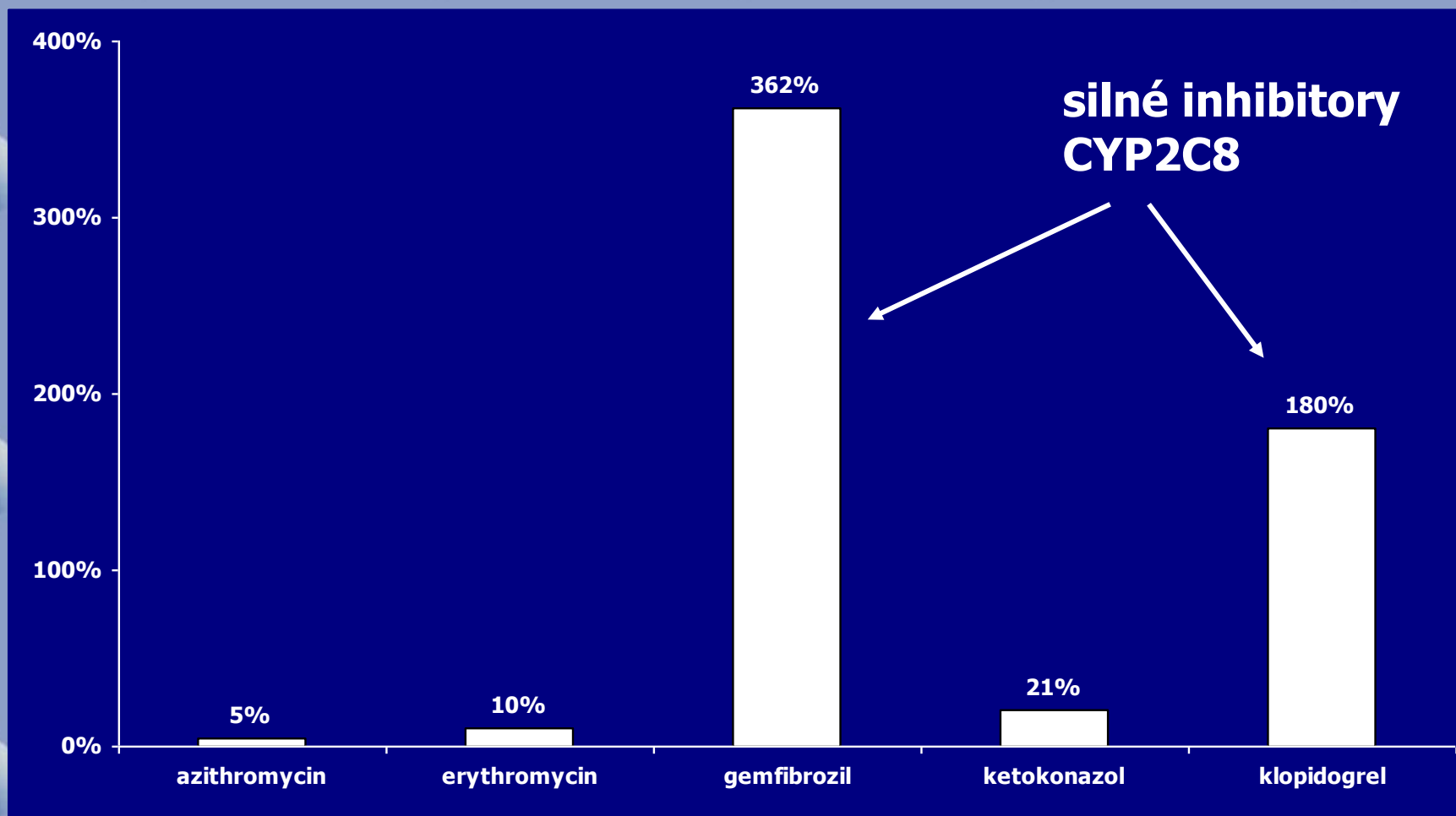
Středně silné inhibitory:

deferasirox, trimetoprim, lapatinib, orfenadrin, teriflunomid, salmeterol, tamoxifen, erlotinib, mifepriston, spironolakton

Slabé inhibitory:

ketokonazol, fluvoxamin, nilotinib, montelukast, losartan, azilsartan

Interakce desloratadinu (inhibice CYP2C8, CYP3A4 a P-gp)



Zdroj: Databáze lékových interakcí DrugAgency, 2019

Závěr

(hlavní mechanismy interakcí antihistaminik)

- ↓ **vstřebávání léčiva v důsledku inhibice OATP1A2
fexofenadin a bilastin**
- ↑ **vstřebávání léčiva v důsledku inhibice P-gp
všechna antihistaminika**
- ↑ **průniku do CNS v důsledku inhibice P-gp
všechna antihistaminika**
- ↑ **systemové expozice v důsledku inhibice CYP3A4
loratadin, rupatadin, bilastin**
- ↑ **systemové expozice v důsledku inhibice CYP2C8
desloratadin**

Závěr

(přehled lékových interakcí antihistaminik)

Loratadin a rupatadin jsou substráty CYP3A4/P-gp

- silné inhibitory CYP3A4 (↑ expozice)
- silné inhibitory P-gp (↑ expozice)

Desloratadin je substrát CYP2C8/P-gp

- silné inhibitory CYP2C8 (↑ expozice)
- silné inhibitory P-gp (↑ expozice)

Cetirizin a levocetirizin jsou substráty P-gp

- silné inhibitory P-gp (↑ expozice)

Fexofenadin je substrát OATP1A2/P-gp

- silné inhibitory P-gp (↑ expozice)
- silné inhibitory OATP1A2 (↓ expozice)

