

Arzneimittelinteraktionen

Fokus:

Einsatz von Tyrosinkinase-Inhibitoren

ASORS 16.01.2009

Hans-Peter Lipp, Ph.D, Pharm.D.

Director of Hospital Pharmacy, Tübingen, Germany

Arzneistoff-Wechselwirkungen

- **1. In-vitro-Wechselwirkungen**
 - Physiko-chemische Unverträglichkeiten bei der Anwendung & Mischung von Infusionslösungen u.a.
- **2. Pharmakokinetische Wechselwirkungen**
 - bei der Absorption aus dem GIT, bei der Plasmaeiweißbindung, bei der **Biotransformation** (Phase I,II), bei der renalen oder biliären Elimination
- **3. Pharmakodynamische Wechselwirkungen**
 - Synergismen, Antagonismen am Rezeptor
 - Am Erfolgsorgan oder in einem Regelkreis

TKI in der CML-Behandlung

Parameter	DASATINIB	IMATINIB	NILOTINIB
Dosis	2x70 mg Unabhängig von den MZ	400 mg zu den Mahlzeiten	2x400 mg Nüchtereinnahme
Absorption	Durch Nahrung leicht erhöht	Nahrungs-unabhängig	v.a. durch fettreiche Nahrung erhöht
HWZ	3-5 h	18-40 h	17 h
PPB	96%	95%	98%
Biotransformation	Cyp3A4 (→M4, M20, M24), FMO (→M5) Σ19 Metaboliten teilweise aktiv	Cyp3A4>>1A2, 2D6, 2C9, 2C19 Hauptmetabolit CGP74588 aktiv	Cyp3A4 Vorwiegend inaktive Metaboliten
Elimination	Fäzes (ca. 85% d.Dosis) vorwiegend als Metaboliten	Fäzes (68% d.D.) Urin (13% d.D.) ca.25% unverändert	Fäzes (93% d.D.) Ca. 69% in unveränderter Form

EGFR-TKI (Übersicht)

	ERLOTINIB TARCEVA	GEFITINIB IRESSA	LAPATINIB TYVERB
IC50 (µM)	EGFR1: 0,02 EGFR2: 0,35	EGFR1: 0,033 EGFR2: > 3,7	EGFR1: 0,01 EGFR2: 0,009
Dosis	150 mg Nüchtern (1h p.c., 2 h a.c.)	250 mg Unabhängig von den MZ	1250 mg Nüchtern (1h p.c. oder a.c.)
F	59% mit Nahrung etwa verdoppelt	60%	Variabel mit Nahrung 3-4fach erhöht
HWZ	36 h	ca. 48 h	24 h
PPB	92-95%	90%	> 99%
Biotrans- formation	Cyp3A4 > 1A2 Teilweise aktive Metaboliten	Cyp3A4	Cyp3A4 > 2C8, 2C19,3A5
Elimination	Fäzes (ca. 2% unverändert)	Fäzes (ca. 86% d.Dosis)	Fäzes (ca. 27% [3-67%] unverändert)

Food effect on Lapatinib Bioavailability

Magnitude, Variability & Disproportionality

Meal	Fat content (%)	Lapatinib Dose	Increase of Bioavailability Compared with Fasting
High-fat	50% (54 g)	100 mg (n=19)	1,6x fold (0,9-2,9)
Low-fat	5% (2 g)	1500 mg (n=26)	2,7x fold (0,8-5,7)
High-fat	50% (54 g)	1500 mg (n=27)	4,3x fold (1,7-24)

Grade 2 Diarrhea: 0% - 4% - 4% (mod. from Koch et al. JCO 2007; 5331-2)

Sorafenib und Sunitinib (RCC)

Parameter	SORAFENIB	SUNITINIB
Ziele	VEGFR 2,3, PDGFR, FLT-3, c-kit, CRAF, BRAF	VEGFR1-3, PDGFR, FLT-3, c-kit, CSF-1R, RET
Dosis/Tag	2x400 mg Nüchtern (1h ac, 2h pc)*	1x50 mg (4W/2W) Unabhängig v.d.Mahlzeit
PPB	99,5%	90-95%
Biotransformation	Cyp3A4 & UGT1A9 Aktiver Hauptmetabolit Sorafenib-N-oxid (n=8)**	Cyp3A4 Aktiver Hauptmetabolit Desethylsunitinib
HWZ	25-48 h	Sorafenib: 40-60 h Desethylsunitinib: 80-110 h
Elimination	Fäzes: 77% Urin: 19% (51% d.Dosis: Sorafenib)	Fäzes: >61% d.Dosis Urin: ca. 16%

*Fettreiche Nahrung führt zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit um ca. 29%. Löslichkeit nimmt mit steigendem Magen-pH ab (Komedikation mit PPI, Ranitidin?), **Sorafenib (ca. 70-85% der Dosis im Plasma)

Lenalidomid und Thalidomid

Parameter	LENALIDOMID	THALIDOMID
Dosis	25 mg (Niere!) Unabhängig von den Mahlzeiten	200(-800) mg Vorzugsweise vor dem Schlafengehen (ca. 1h p.c.)
f	56% (R-Enantiomer) 44% (S-Enantiomer)	100% (R-Enantiomer) 50% (S-Enantiomer)
PPB	Ca. 23%	55-65%
HWZ	3 h (5 mg) 9 h (CrCl < 50 ml/min)	ca. 5 h
Elimination	Vorwiegend unverändert renal (ca. 66% der Dosis)	Spontanhydrolyse bei physiol. pH in mind. 12 Folgeprodukte (teilweise aktiv); vorwiegend renale Elimination

PD IA: Lenalidomid: AM mit Thromboserisiko (z.B. HRT, AI) oder myelosuppressiven NW

PD IA: Thalidomid: AM mit VTE-Risiko, peripherer Neuropathie, Obstipation, Hautverändg.

Cyp3A4-Induktoren & Inhibitoren

Cyp3A4-Induktoren	Cyp3A4-Inhibitoren
Bosentan Carbamazepin (Ox-CBZ) Phenytoin Phenobarbital, Primidon Efavirenz, Nevirapin Rifamycine Johanniskraut	Triazolantimykotika - Posaconazol - Voriconazol - Itraconazol - Fluconazol (>200 mg) Makrolide (außer Azithromycin) Quinupristin/Dalfopristin Amiodaron Cimetidin HIV-Protease-Inhibitoren Nefazodon Grapefruitsaft (Darm)

Ausgewählte Phytopharmaka und mögliche Arzneimittelinteraktionen

Phytopharmakon	Potentielle Auswirkungen
Baldrian	Inhibition von Cyp2C9, Cyp2C19 experimentell beobachtet
Ginkgo	Inhibition von Cyp3A4 experimentell beobachtet; potentielle Radikalfängereigenschaften
Ginseng	Inhibition von Cyp3A4 experimentell beobachtet; potentiell Estrogen-modulierende Eigenschaften
Johanniskraut	Induktion der Isoenzyme Cyp2B6, Cyp2C9, Cyp2C19, Cyp2E1, Cyp3A4 teilweise klinisch relevant. PgP-Induktion experimentell beobachtet
Sonnenhut	Induktion des Cyp3A4 experimentell beobachtet

TKI in der CML-Behandlung: Interaktionen

Parameter	DASATINIB (SPRYCEL)	IMATINIB (GLIVEC)	NILOTINIB (TASIGNA)
Biotransformation	Cyp3A4 (→M4, M20, M24), FMO (→M5) Σ19 Metaboliten teilweise aktiv	Cyp3A4>>1A2, 2D6, 2C9, 2C19 Hauptmetabolit CGP74588 aktiv	Cyp3A4 Vorwiegend inaktive Metaboliten
Komedikation mit potenten Cyp-Induktoren	+ RIFA AUC ↓ (-80%)	+ RIFA/Phenytoin Imatinib: AUC ↓ (-70%) Desmethylimatinib AUC ↑ (+20%) + Johanniskraut Imatinib-AUC: -30%	Keine Angaben
Komedikation mit Cyp- Inhibitoren	+ KETOCONAZOL AUC x 4-5	+ KETOCONAZOL AUC: + 40%↑	+ KETOCONAZOL AUC x 3 Nur 50% der geplanten Nilotinib-Dosis!

Erlotinib und Lapatinib: Interaktionen

Parameter	ERLOTINIB (TARCEVA)	LAPATINIB (TYVERB)
Biotransformation	Cyp3A4 > 1A2	Cyp3A4 > 2C8, 2C19, 3A5
Komedikation mit Cyp-Induktoren	+ RIFA, Phenytoin AUC ↓ (-69%) + Rauchen AUC ↓ (-64%)	+ CARBAMAZEPIN AUC ↓ (-72%)
Komedikation mit Cyp-Inhibitoren	+ KETOCONAZOL AUC ↑ (+86%)	+ KETOCONAZOL AUC x 3,6fach

Erlotinib und Lapatinib: Interaktionen

Parameter	SORAFENIB (NEXAVAR)	SUNITINIB (SUTENT)
Biotransformation	Cyp3A4 & UGT1A9 Aktiver Hauptmetabolit Sorafenib-N-oxid (n=8)**	Cyp3A4 Aktiver Hauptmetabolit Desethylsunitinib
Komedikation mit Cyp-Induktoren	Keine weiteren Angaben	+ RIFAMPICIN AUC ↓ (-56%) Dosis kann auf 87,5 mg pro Tag erhöht werden
Komedikation mit Cyp-Inhibitoren	+ KETOCONAZOL AUC nicht erhöht (p>0,05)	+ KETOCONAZOL AUC ↑ (+50%) Dosis kann auf 37,5 mg pro Tag verringert werden

Bioavailability of high-dose rapamycin

Addition of grapefruit juice (240 ml qd) with adequate levels of furanocoumarins (ASCO 2008 #3587)

	Rapamycin AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{L}$)	Rapamycin+ Grapefruit Juice
15 mg (n=5)	798	4397
20 mg (n=2)	745	4617

Conclusion:

The addition of frozen grapefruit juice to rapamycin increases the exposure of rapamycin ca. 4fold and will decrease the total required dose. The combination of R + FGJ is well tolerated (67% hyperglycemia, 52% fatigue, 52% lymphopenia) may have similar efficacy to weeks IV temsirolimus 25 mg

Classification of Cyp3A4-inhibitors

Elevation of midazolam AUC

Bjornsson et al. Drug Metab Dispos 2003; 31: 815-32

Strong	≥ 5 fold elevation
Moderate	2 – 4,9 fold elevation
Weak	<2 fold elevation
No inhibitor	No elevation

E.g. Aprepitant-related (d1-5) increase of midazolam AUC:

Day 1: (2,3 fold); Day 5 (3,3fold)

Comp.: Diltiazem, Verapamil, 8 oz of grapefruit juice

Bcr-abl TKI als P450-Inhibitoren

TKI	Inhibition	Mögliche Konsequenz
Dasatinib	Potentiell Cyp3A4 & Cyp2C8	Steigerung der Simvastatin-AUC um 20-37% Steigerung der Glitazon-Spiegel?
Imatinib	Cyp3A4 Moderat: Cyp2D6, Cyp2C9	Steigerung der Simvastatin-.AUC um das 3,5fache ($c_{max} \times 2$)
Nilotinib	Moderat: Cyp3A4, 2C8, 2C9, 2D6; UGT1A1	Steigerung der Midazolam- Exposition (nach oraler Gabe) um ca. +30%

Klin.Pharmakokinetik der Kinase-Inhibitoren

...inib	Pharmakokinetik (via..)	Cyp-Inhibitionen
Dasatinib (SPRYCEL)	HWZ: 5-6 h, fäkal, Metabolismus via Cyp3A4	Potentiell Cyp3A4
Erlotinib (TARCEVA)	HWZ: 36 h, fäkal, Cyp3A4 > Cyp1A2, aktive Metaboliten	Cyp1A1 & UGT1A1 moderat: Cyp2C8 & 3A4
Imatinib (GLIVEC)	HWZ: 18 (-34) h, fäkal > 65%, Cyp3A4; aktiver Metabolit	Potentiell: Cyp2C9, Cyp2D6 und Cyp3A4
Lapatinib (TYVERB)	HWZ: 9 (-24) h, vorwiegend fäkal, Cyp3A4/5	Potentiell Cyp3A4, 2C8 (Autoinhibition); PgP
Sorafenib (NEXAVAR)	HWZ: 25-38 h, vorwiegend fäkal, Cyp3A4 & UGT1A9, Metaboliten teilweise aktiv	Potentiell: Cyp2B6, 2C9, 2C19, 2D6; UGT1A1, 1A6, UGT1A9
Sunitinib (SUTENT)	HWZ: 50 (SU12662: 80-110) h, vorwiegend fäkal, Cyp3A4	Keine nennenswerte Inhibition