

Orale Therapien

Was ist zu beachten?

Aus Sicht des Apothekers

NZW Hamburg

Samstag 30.01.2010

Satellitensymposium GSK 14.00-15.00

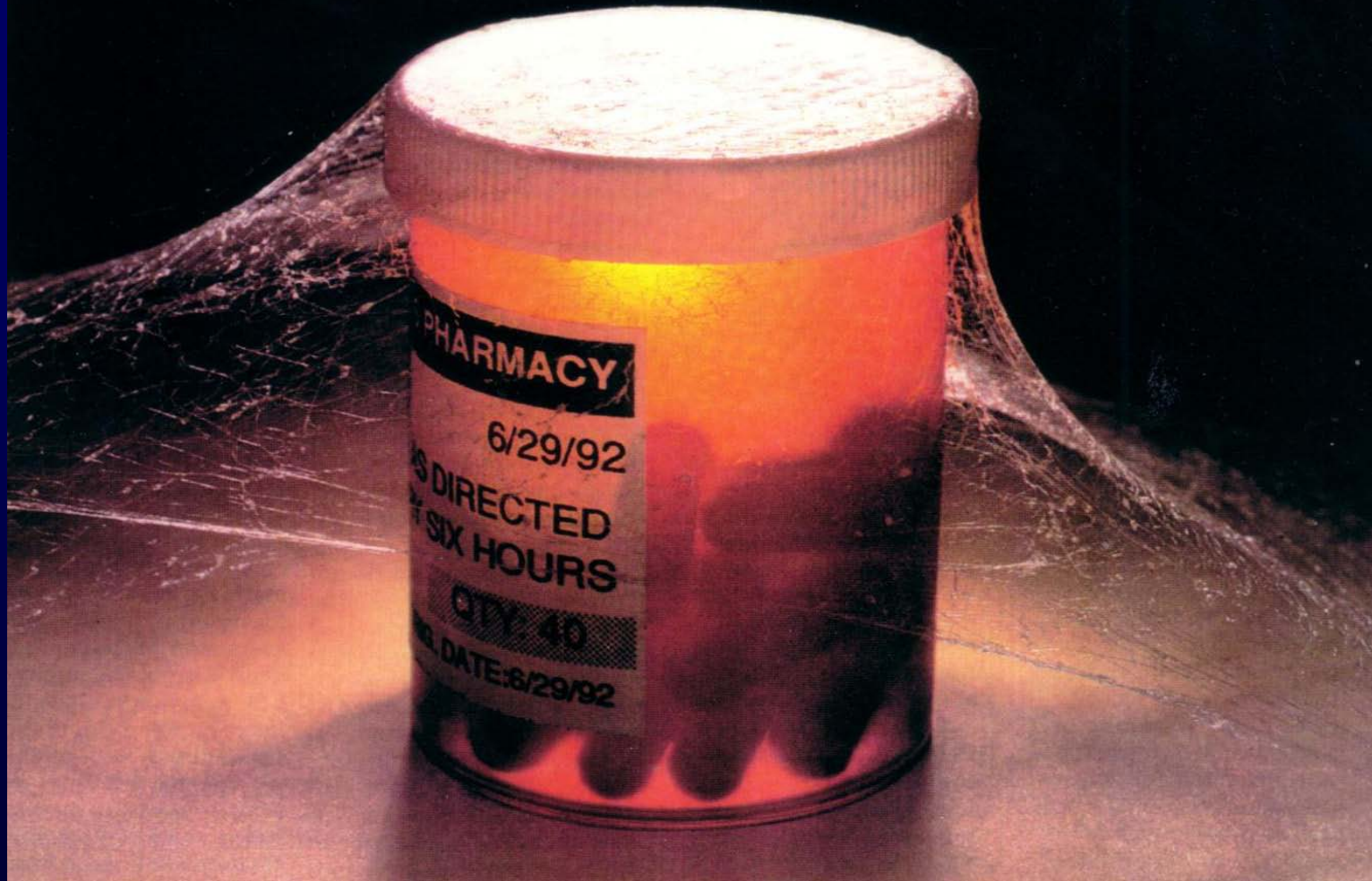
Hans-Peter Lipp, Ph.D, Pharm.D.

Chefapotheker des Universitätsklinikums Tübingen

Vorteile einer oralen Therapie

- **Größere Flexibilität für den Patienten im Vergleich zu definierten Ambulanzterminen bei parenteraler Arzneimittelzufuhr**
- **Verzicht auf einen peripheren oder zentral venösen Zugang möglich**
 - Vorteil bei schlechtem venösen Zugang
 - Keine Gefahr katheter-assoz. Infektionen, VTE
- **Flexibleres Management ambulanter Patienten bei steigenden Patientenzahlen**
- **Pharmakoökonomische Vorteile**

NONCOMPLIANCE



Anm.: Teilweise sehr schlechte Adhärenz bei der Einnahme von Aromatase-Inhibitoren und Tamoxifen in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms

Mögliche Nachteile einer oralen Therapie

- **Notwendige Absorption über den GIT hat größere klinisch-pharmakokinetische Schwankungen der Plasmaspiegel gegenüber einer i.v. Gabe zur Folge**
- **Therapiesicherheit wird maßgeblich durch die Adhärenz (Compliance) des Patienten (Cave: Non-Compliance vs. Overuse [„more is better“]) und soziales Umfeld bestimmt. (Cave: komplexe Einnahme-Empfehlungen)**
- **Mögliche Unterschätzung der notwendigen Beratungspflicht im Rahmen einer oralen Therapie (z.B.: a.c., p.c., Interaktionsrisiken, NW-Management, Therapiewechsel)**
- **Mögliches Problem der Stückelung mit unterschiedlichen Dosisstärken & Arzneimittelsicherheit.**

Orale Tumortheraeutika

Eckdaten zur optimierten Beratung

- **Plausibilitaatskontrolle der Verordnung**
 - Patient (=Einloeser/in?), ausstellender Arzt, Datum der VO, Medikament, Indikation
- **Sind Einnahmehinweise bekannt?**
 - Einnahme a.c. oder p.c.? Zu bestimmten Tageszeiten? Einnahme wie haeufig pro Tag? Zeitlicher Abstand zu anderen Peroralia? Stueckelung mit unterschiedlichen Staerken?
- **Nebenwirkungen und Wechselwirkungen**
 - Ist der Patient ueber (I) die wichtigsten NW und (II) Folgen von Dosisabweichungen informiert? Supportivtherapie bekannt und vorhanden? Bestehen offensichtliche AM-Interaktionen? Einnahme von OTC-Praeparaten/CAM und/oder orthomolekularer Medizin?
- **Pharmazeutische Logistik**
 - Lagerung zuhause kindergesichert? Import-AM - Sind bestimmte Bestellrhythmen einzuhalten? Notwendige Weiterverarbeitung eines cmr-Arzneimittels und moegliche Alternativen?
- **Fragestellungen zur Kostenerstattung**
 - Bei Selbstzahlern: Rechtssprechungen des BSG zum off-label-use und Import

Orale Zytostatika - in der Tumorthherapie

Alkylantien und Platinverbindungen

Melphalan (ALKERAN), Busulfan (MYLERAN), Treosulfan (OVASTAT), Chlorambucil (LEUKERAN), Cyclophosphamid (ENDOXAN), Trofosfamid (IXOTEN), Temozolomid (TEMODAL); Procarbazin (NATULAN), Lomustin (CECENU)

Anthrazykline und Derivate

Idarubicin (ZAVEDOS)

Topoisomerase I/II-Hemmstoffe

Topotecan (HYCAMTIN), Etoposid (LASTET)

Antimetaboliten

Methotrexat (MTX), Capecitabin (XELODA), Tegafur/Uracil (UFT), 6-MP (PURINETHOL), Azathioprin, 6-TG (TIOGUANIN), Fludarabin (FLUDARA ORAL)

Mitose-Hemmstoffe

Vinorelbin (NAVELBINE)

Sonstige

Hydroxyurea (SYREA), Mitotan (LYSODREN)

Orale zielgerichtete Therapien

- **Zielstruktur bcr-abl-TKI**
 - Imatinib (GLIVEC), Dasatinib (SPRYCEL), Nilotinib (TASIGNA)
- **Zielstruktur EGFR-TKI**
 - Erlotinib (TARCEVA), Gefitinib (IRESSA), Lapatinib (Dualer TKI – TYVERB)
- **Zielstruktur VEGF-TKI**
 - Sorafenib (NEXAVAR), Sunitinib (SUTENT), Pazopanib
- **Zielstruktur Antiangiogenese (bFGF, MMP)**
 - Lenalidomid (REVLIMID), Thalidomid (THALIDOMID)

Vermeidung von Interaktionen

- **Alle AM notwendig?**
 - **Kann das kritische AM aus- oder abgesetzt werden**
- **Alternativen möglich?**
 - **Rücksprache mit Patient/ Arzt**
- **Versetzte Einnahme (Resorption)**
- **Aufklärung des Patienten**
- **Selbstmedikation / Komplementäre Präparate**
- **Interaktionen mit Nahrungsmitteln**

Arzneimittel vor, während oder nach den Mahlzeiten?



Edle Räucherfischplatte

Einnahmezeitpunkt von Tumortheraeutika

- **Nüchterneinnahme empfohlen**
 - Busulfan, Lomustin, *Melphalan*, Temozolomid (Magen-pH!), Hydroxyurea, Methotrexat, 6-Mercaptopurin, Thioguanin, Tegafur/Uracil(UFT)
 - **Sorafenib, Nilotinib, Erlotinib, Lapatinib**
- **Einnahme zum bzw. nach dem Essen empfohlen**
 - Bexaroten, Chlorambucil (30-60 min a.c.), Treosulfan, Alltransretinsäure, Capecitabin (30 min p.c.), Idarubicin (20 min p.c.), Mitotan, Vinorelbin
 - **Imatinib, Thalidomid (1h p.c., zur Nacht)**
- **Einnahme kann unabhängig erfolgen**
 - Cyclophosphamid, Procarbazin, Trofosfamid, Etoposid, Fludarabin, Topotecan
 - **Dasatinib, Gefitinib, Sunitinib, Lenalidomid**

Influence of gastric pH on TKI absorption

TKI	Coadministration	Comment
Imatinib	Concomitant use of 40 mg omeprazole daily	Use of PPI does not affect imatinib AUC
Nilotinib	Concomitant use of 40 mg Esomeprazole	Nilotinib c_{max} and AUC reduced by 27% and 34% - clinical consequence?
Dasatinib	Famotidine 40 mg (A) +2h or (B) -10h before TKI	TKI exposure is reduced by -60% via (B) or antacids – avoid combination!

Beumer JH et al. ASCO 2009 #2503; Gallagher NJ et al. ASCO 2009 #7053; Eley et al. J Clin Pharmacol 2009; 49: 700-9

Klin.Pharmakokinetik der Kinase-Inhibitoren

...inib	Pharmakokinetik (via..)	Cyp-UGT-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);
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

Cyp-Inhibitoren (Übersicht)

- **Imidazol- und Triazolantimykotika**
 - Posaconazoln (Cyp3A4), Voriconazol (Cyp2C9, Cyp2C19, Cyp3A4), Itraconazol (Cyp3A4), Fluconazol (Cyp2C9>Cyp3Y4), Ketoconazol*
- **Makrolide (außer Azithromycin), Ketolide**
 - Clarithromycin, Roxithromycin, Erythromycin; Telithromycin
- **HIV-Therapeutika (Protease-Inhibitoren)**
 - Atazanavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir
- **Sonstige**
 - **Amiodaron**, Cimetidin, Ciprofloxacin (Cyp1A2), Dronabinol, **Quinupristin/Dalfopristin**, Fluoxetin (Cyp2D6), Paroxetin (Cyp2D6), Valproinsäure (Cyp2C9), Lansoprazol, Omeprazol (Cyp2C19)
 - Aprepitant, Casopitant (Cyp3A4 moderat)** , Grapefruit-Saft (Cyp3A4, moderat, auf den Darm beschränkt)** , Verapamil** , Diltiazem**
 - Dasatinib (Cyp3A4)** , Erlotinib (Cyp1A1, UGT1A1>Cyp2C8, 3A4), Imatinib Cyp2C9, 2D6,3A4)** , Lapatinib (Cyp3A4, 2C8), Sorafenib (Cyp2B6, 2C9, 2C19, 2D6, UGT1A1,1A6,1A9)

Starker Inhibitor: Midazolam-AUC \geq 5fach, moderat: Midazolam-AUC: 2-5xfach

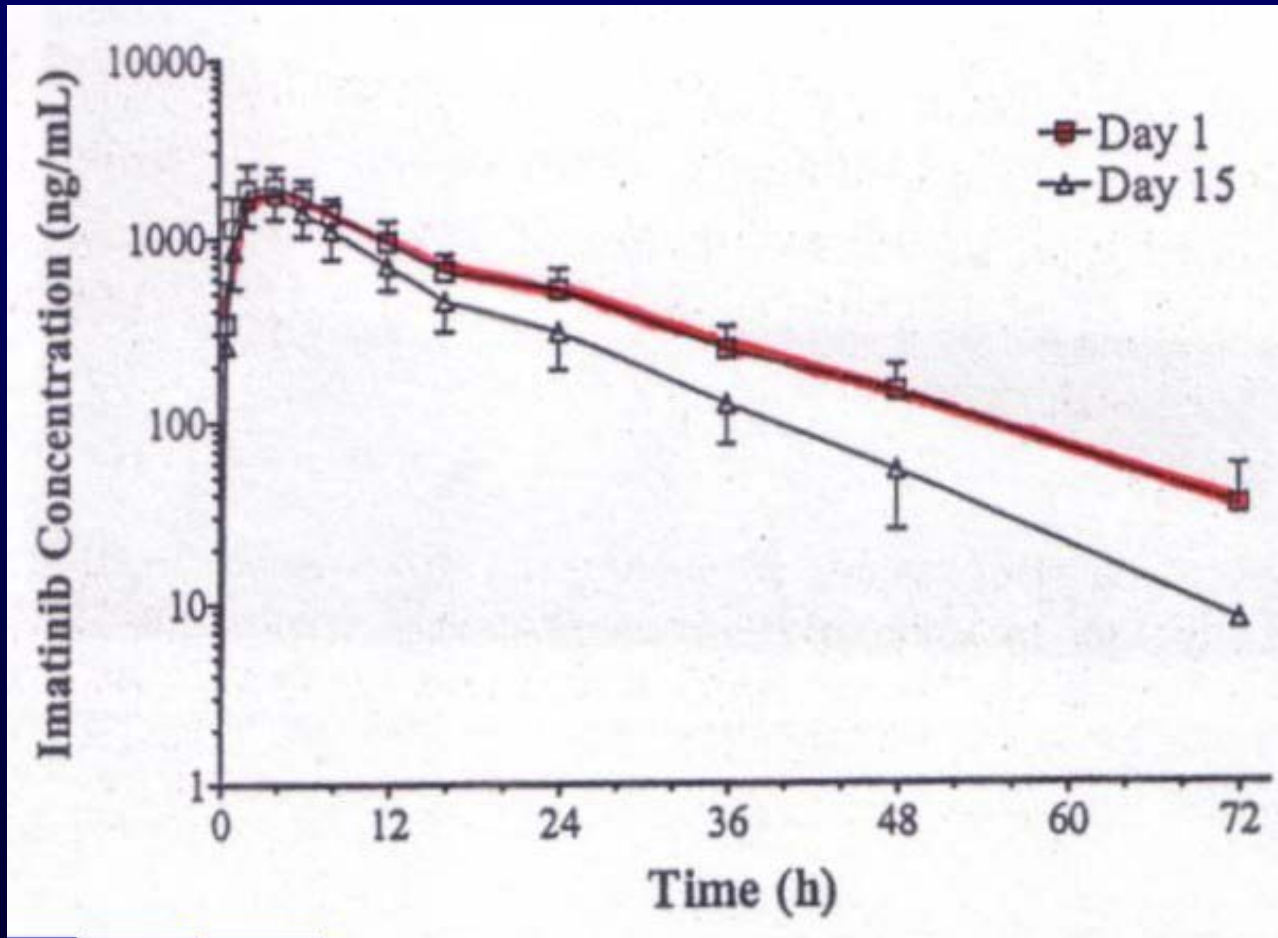
Enzyme-Inducing Antiepileptic Drugs (EIAED)

Impact on c_{\min} of Imatinib and CGP74588 in Glioblastoma patients

Comedication	Imatinib	CGP47588
No	1404 ± 899	356 ± 186
Levetiracetam	1369 ± 640	347 ± 123
Valproic Acid	1399 ± 664	355 ± 117
Phenytoin	380 ± 266	268 ± 196
Carbamazepine	473 ± 358	240 ± 137
Oxcarbazepine	534 ± 193	216 ± 86
Topiramate	722 ± 199	291 ± 140
Lamotrigine	1466 ± 405	431 ± 107

Imatinib/Johanniskraut (Cyp3A-Induktor)

Frye et al. Cancer Chemother Pharmacol 2004; 76: 323-9



Increase of Imatinib-Clearance by 43%, AUC of active metabolite unaltered

TYVERB 250 mg Tabletten

Ind.: Fortgeschr. bzw. met. BRC bei HER2-Überexpression nach vorangegangener Therapie mit Anthrazyklin /Taxan/Trastuzumab. Einnahmehinweise beim mBRC

- **Dosierung: 1250 mg/Tag (einmalig). Blister: 70 Tabl. (bei 5 Tabl./Tag, Bedarf für 14 Tage). Einnahme nüchtern 1 Stunde a.c. oder 1 h p.c.). Einnahme durchgehend täglich bis zum Progress. (Dosismodifikation (1 g/d) bei LVEF↓)**
- **Kombination mit Capecitabin (XELODA) 2 g/m²/Tag (ca. 4 g/Tag). Aufteilung der Tagesdosis auf 2 EDO – vorzugsweise zum Frühstück und zum Abendessen bzw. 30 min a.c. (12-h-Abstand). Einnahme über 14 Tage – dann 7 d Pause, dann wie zuvor.**
- **WW: Vermeidung von potenten Cyp3A4-Induktoren und Cyp3A4-Inhibitoren (incl. Grapefruitsaft). Vermeidung von H₂-Antihistaminika & PPI. Kritische Prüfung bei Komedikation mit Cyp3A4/2C8-Substraten* mit geringer therapeutischer Breite bzw. hohem First-Pass-Effekt.**
- **NW: Diarrhoen, Hautreaktionen (PPE/Capecitabin).**

*Repaglinid (alternat.: JANUVIA?!), **schlechtere Lapatinib-Löslichkeit bei pH↑

Capecitabin

- **Einnahme innerhalb von 30 min nach dem Essen bekannt?**
- **Ergeben sich Anzeichen für eine erhöhte Stuhlfrequenz (z.B. nächtlicher Stuhlabgang bzw. mehr als 4-6 Stühle/Tag)?**
- **Ergeben sich Probleme durch Nausea & Emesis?**
- **Ergeben sich erste Anzeichen für ein Hand-Fuss-Syndrom?**
- **Ist die Nierenfunktion adäquat gemessen worden (nur 75% bei CrCl: 30-50 ml/min)?**
- **Sind wichtige Interaktionen ausgeschlossen (z.B. Brivudin, Folinsäure, Phenytoin)?**
- **Treten im Rahmen des Therapiebeginns bestimmte Nebenwirkungen verstärkt auf (z.B. kardiale Effekte, Neurotoxizität)?**

Hand-Fuß-Syndrom

Palmar-Plantares-Erythrodysesthesie-Syndrom (PPE)

- Es handelt es sich um schmerzhafte, erythematöse Hautläsionen, vor allem im Bereich der Handinnenflächen und Fußsohlen, häufig verbunden mit einer lokalen Druckempfindlichkeit und Parästhesien. Schwere Fälle gehen mit Blasenbildung und Hautablösungen einher.



Bekannte Empfehlungen: Vitamin B6, Carbamazepin, lokale Hautpflege, lokale Irritationen vermeiden

Zusammenfassung

- **Orale Therapieoptionen werden von Tumorpatienten häufig bevorzugt.**
- **Der Beratungsbedarf im Rahmen der oralen Therapie ist erheblich und vielleicht sogar höher als bei einer IV Therapie (Adhärenz versus „Over-use“)**
- **Beim Einsatz von oralen TKI (z.B. Lapatinib) sollten - wenn immer möglich – sehr potente Cyp450 3A4-Induktoren und –Inhibitoren in der Komedikation (incl. Phytopharmaka mit unklarem Interaktionsmuster) vermieden werden!**
- **Die Patienten müssen hinsichtlich des NW-Managements schnell und gut geführt werden – Supportivtherapie!**
- **Alle oralen TKI haben potentielle Eigenschaften, best. Cyp (& UGT)-Isoenzyme substanzspezifisch zu hemmen. Vor allem Wirkstoffe mit geringer therapeutischer Breite und/oder hohem First-Pass über Cyp3A4 sollten als Komedikation kritisch überdacht werden.**



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!