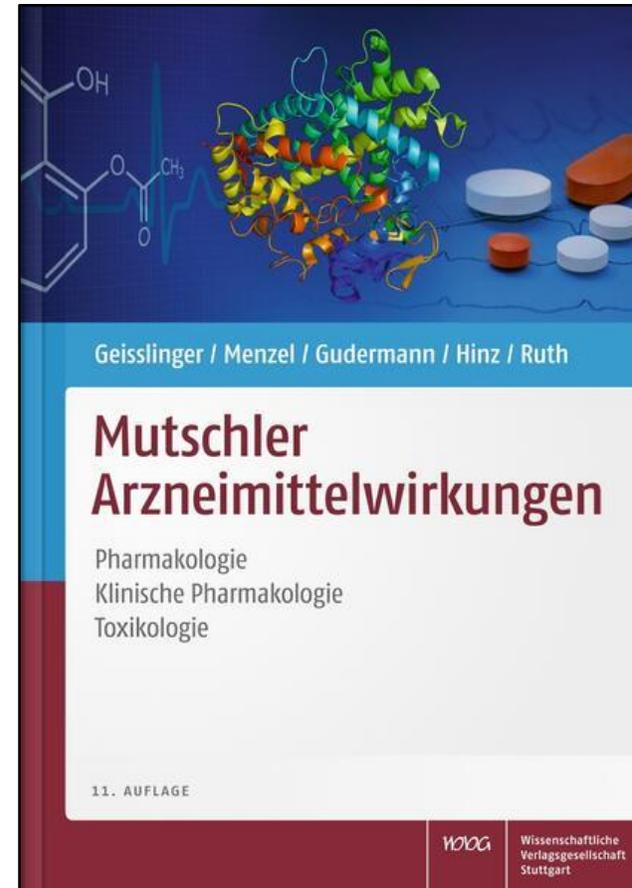
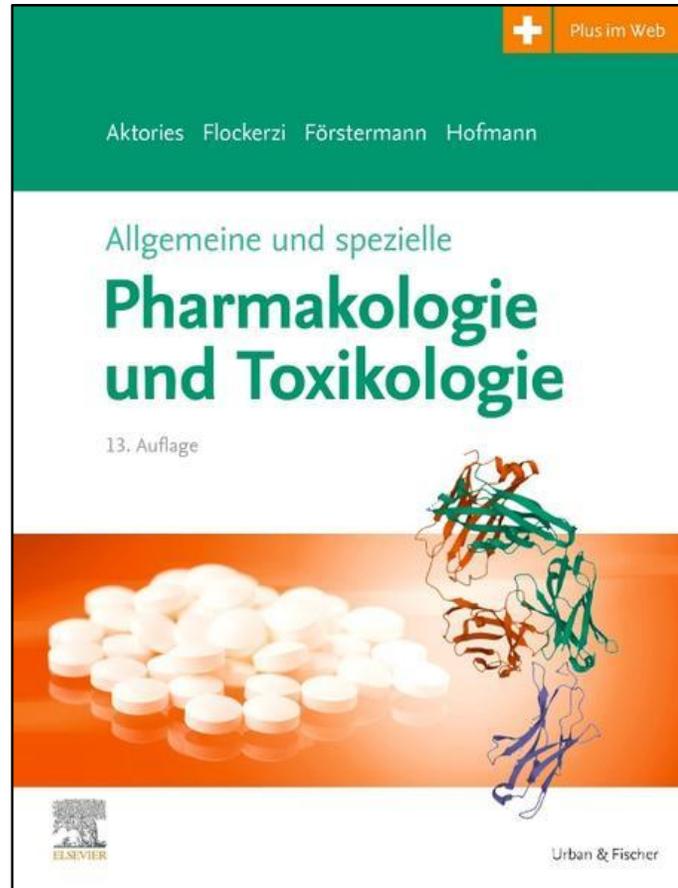


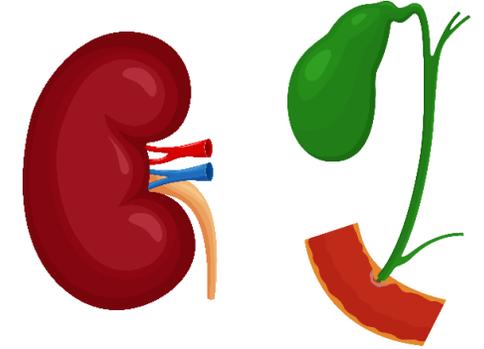
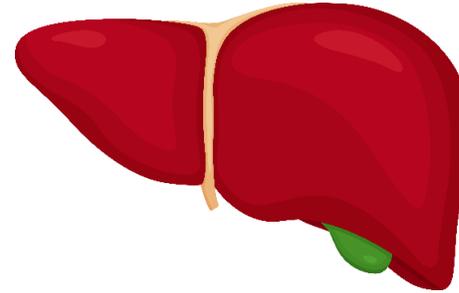
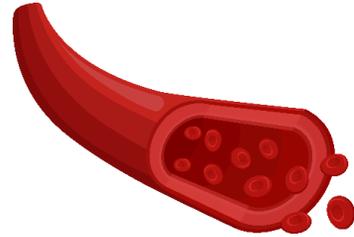
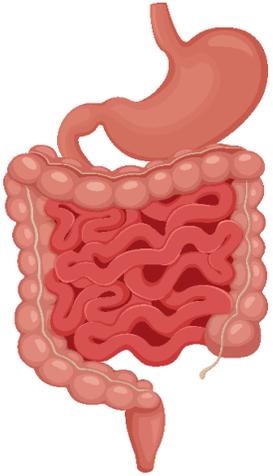


Bedeutung der Pharmakokinetik für Arzneimittelinteraktionen

LEHRBUCH-EMPFEHLUNGEN



PHARMAKOKINETIK



A

BSORPTION

RESORPTION

- Wasserlöslichkeit
- Lipophilie
- Molekülgröße
- Säure-/Basencharakter

D

ISTRIBUTION

VERTEILUNG

- Durchblutung
- Plasmaproteinbindung
- Gewebefindung
- Transportmechanismen

M

ETABOLISMUS

BIOTRANSFORMATION

- Phase-I-Reaktionen
- Phase-II-Reaktionen
- Elimination
- Detoxifikation

E

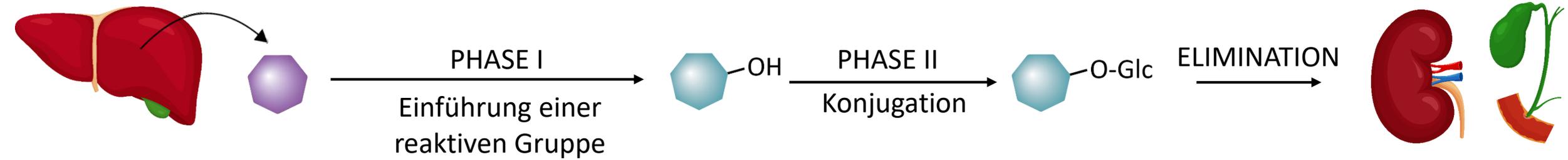
XKRETION

AUSSCHEIDUNG

- Wasserlöslichkeit
- Lipophilie
- Molekülgröße
- Säure-/Basencharakter

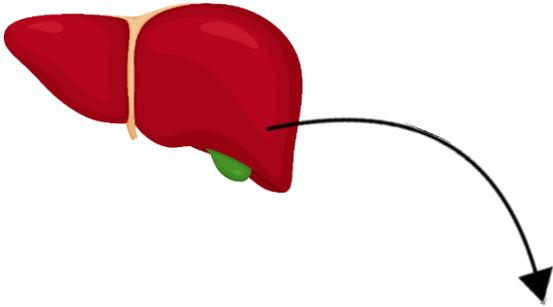
ARZNEIMITTEL - INTERAKTIONEN

PHASE-I- und PHASE-II REAKTIONEN des METABOLISMUS



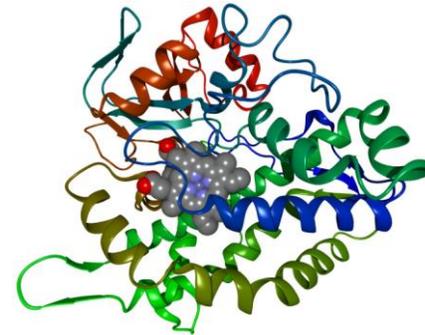
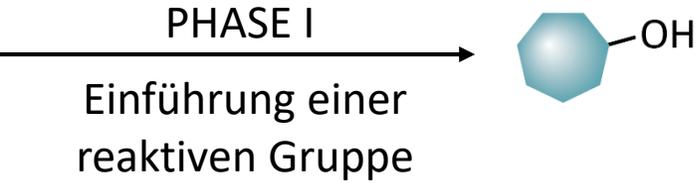
Entstehung von meist biologisch inaktiven, gut wasserlöslichen Metaboliten, die besser eliminiert werden können

PHASE-I- und PHASE-II REAKTIONEN des METABOLISMUS



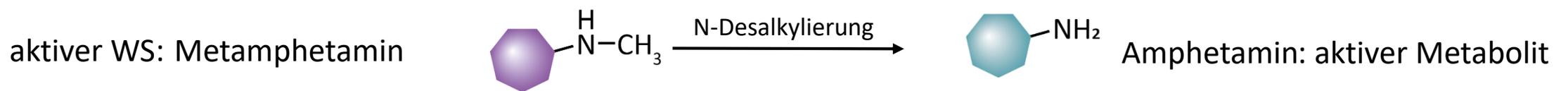
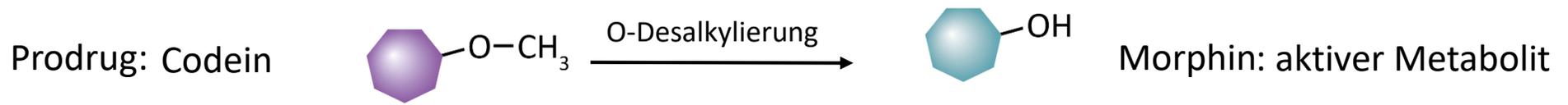
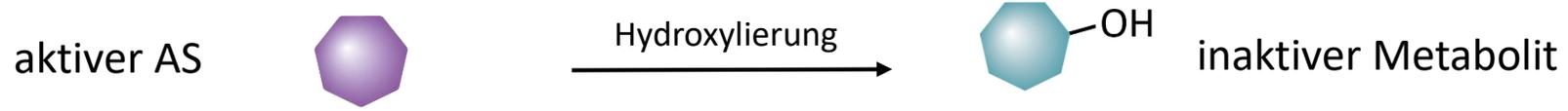
CYP-Enzyme

- Hepatozyten
- ER / Mitochondrien
- Cytochrom-P₄₅₀
- Hämgruppe
- Oxidationsreaktionen
- NADPH-P₄₅₀-Reduktase

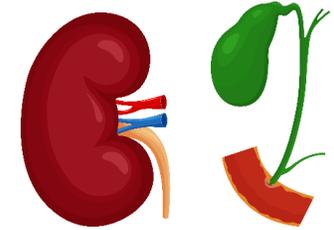
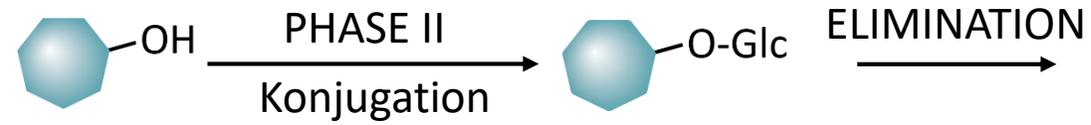
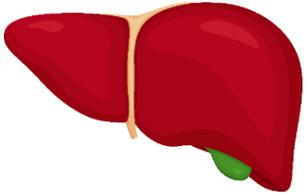


CYP3A4

- 3: Familie
- A: Subfamilie
- 4: Isoform
- 30% der CYP-Enzyme
- 60% der zugelassenen AS
- geringe Substratspezifität



PHASE-II REAKTIONEN des METABOLISMUS

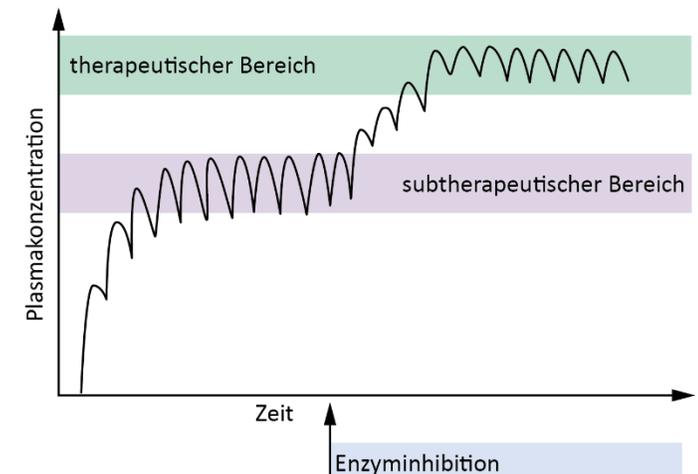
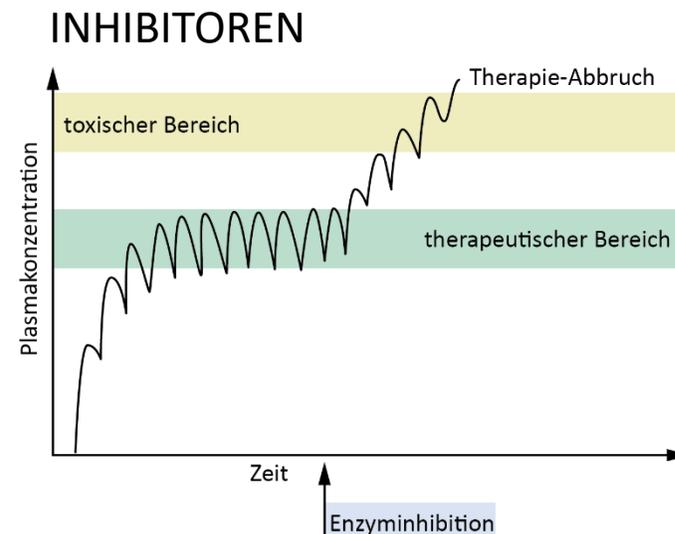
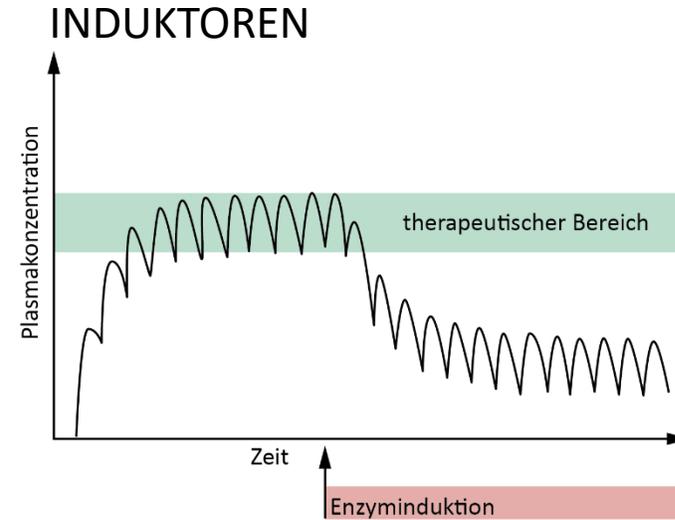


Glucoronidierung
Acetylierung
Sulfatierung
Methylierung
Glutathion-
Kopplung
AS-Konjugation

Entstehung von meist biologisch inaktiven,
gut wasserlöslichen Metaboliten, die besser
eliminiert werden können

CYP3A4 – INDUKTOREN und INHIBITOREN

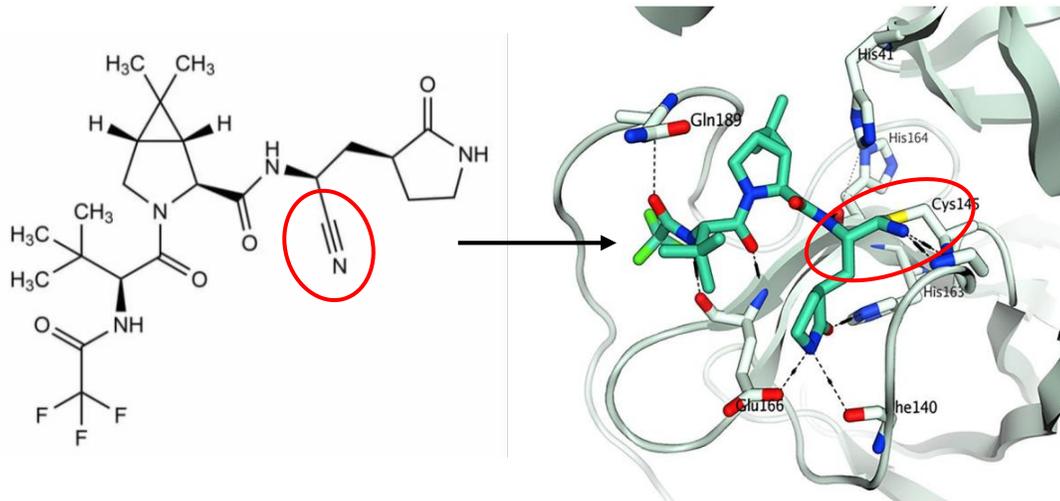
CYP3A4 - SUBSTRATE	Statine Benzodiazepine Opioide Calciumkanalblocker Tacrolimus PDE-5-Hemmer HIV-Proteasehemmer 3CLpro-Proteasehemmer Ciclosporin Terfenadin
INDUKTOREN	Rifampicin Carbamazepin Phenytoin Barbiturate Dexamethason Johanniskraut
INHIBITOREN	Grapefruitsaft SSRI Makrolide Azol-Antimykotika Verapamil Amiodaron HIV-Proteasehemmer



PAXLOVID – RITONAVIR als BOOSTER

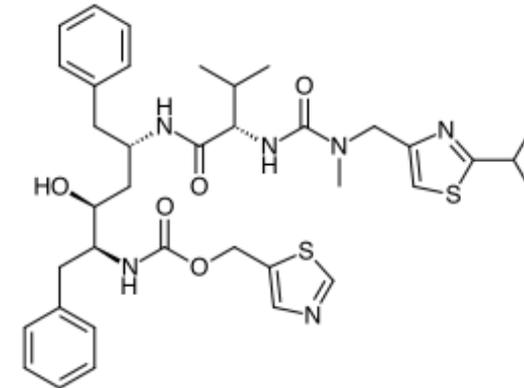
NIRMATRELVIR

- SARS-CoV-2 Protease 3CLpro-Inhibitor (Virusreplikation)
- kovalente Bindung über Nitrilgruppe an Cystein-Rest im katalytischen Zentrum
- irreversible Hemmung
- **Substrat von CYP3A4**
- geringe Bioverfügbarkeit



RITONAVIR

- älterer HIV-Protease-Inhibitor
- **hemmt irreversibel CYP3A4, CYP3A5, CYP2D6**
- **BOOSTER** - höhere Nirmatrelvir-Plasmaspiegel
- gleichzeitig Substrat von CYP3A4, CYP2D6



ROTE-HAND-BRIEF - PAXLOVID

21.03.2024



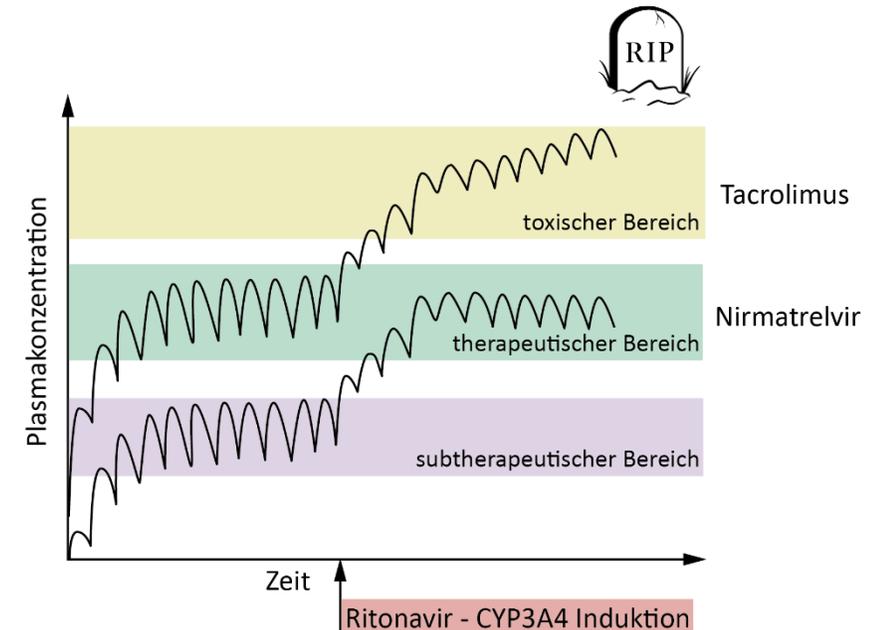
Paxlovid (Nirmatrelvir, Ritonavir): Erinnerung an bereits bekannte und in der Fachinformation enthaltene Arzneimittelwechselwirkungen mit bestimmten Immunsuppressiva, einschließlich Tacrolimus, mit möglichen lebensbedrohlichen und tödlichen Folgen.

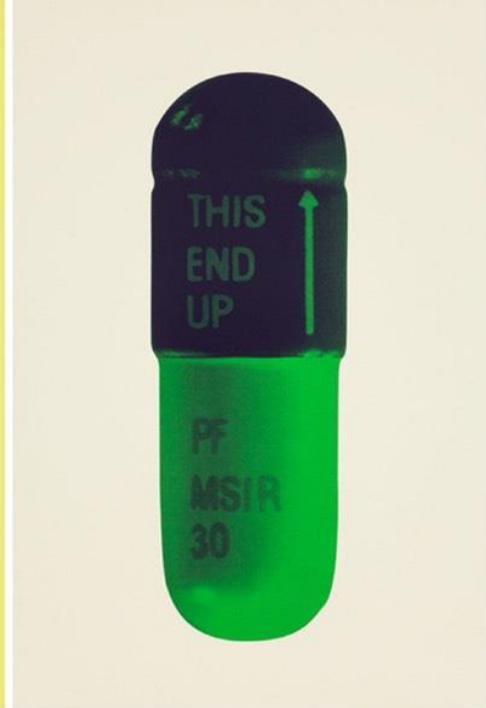
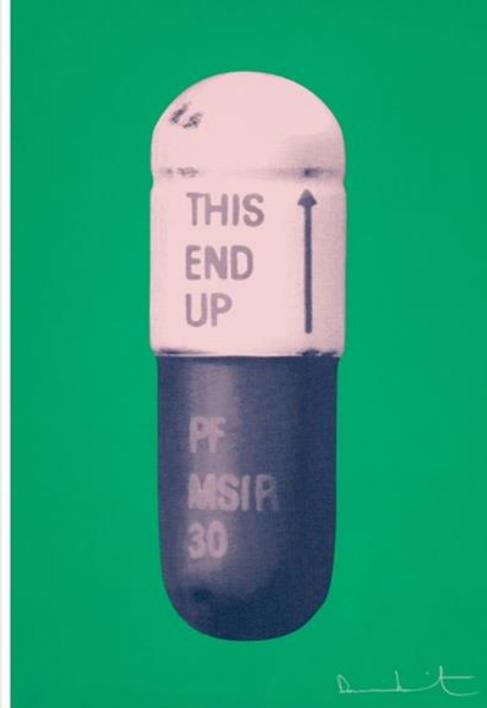
Sehr geehrte Damen und Herren,

in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) möchte Sie Pfizer über Folgendes informieren:

Zusammenfassung

- Die gleichzeitige Gabe von Paxlovid und bestimmten Immunsuppressiva mit geringer therapeutischer Breite, wie z. B. Calcineurin-Inhibitoren (Ciclosporin, Tacrolimus) und mTOR-Inhibitoren (Everolimus, Sirolimus), kann aufgrund von pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu lebensbedrohlichen und tödlichen Reaktionen führen.
- Aufgrund des Risikos schwerwiegender Wechselwirkungen sollte die gleichzeitige Anwendung mit diesen Immunsuppressiva nur dann in Betracht gezogen werden, wenn eine engmaschige und regelmäßige Überwachung der Serumkonzentrationen des Immunsuppressivums möglich ist (siehe Fachinformation Paxlovid).
- Diese Überwachung sollte nicht nur während der gleichzeitigen Anwendung mit Paxlovid, sondern auch nach Abschluss der Behandlung mit Paxlovid erfolgen (siehe Fachinformation Paxlovid).
- Die Anwendung von Paxlovid ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel mit stark CYP3A-abhängiger Clearance einnehmen, deren erhöhte Plasmakonzentrationen zu





Damien Hirst
The Cure 2014