

WEBinar

PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC: INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

Interacciones ITK en LMC

Mariángel Gil Lemus

Servicio de Farmacia Hospital Universitario Cruces

Mangeles.gillemus@osakidetza.eus

@magil2006

ORGANIZA



- Orales
- Estrecho margen terapéutico
- Metabolismo hepático enzimático (P450)
- Sustratos proteínas transportadoras
- Pacientes crónicos, población mayor polimedicada

ORGANIZA



PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA



Efecto Ketoconazol

	IMATINIB	DASATINIB	NILOTINIB	<u>BOSUTINIB</u>	PONATINIB
Cmax	26%	384%	84%	420%	47%
AUC	40%	256%	201%	<u>760%</u>	78%

DOI: 10.1177/1758835918818347

Hussaats et al. Ther Adv Med Oncol 2019, 11:1-34

ORGANIZA



PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA



	1A2	3A5	2C8	2C9	2C19	2D6	3 A4
Imatinib	SI	Si	Si	Si Inhibid	Si Inhibid	Si Inhib	SI Inhibi
Dasatinib			No Inhibid				SI Inhib
Nilotinib	Si Inhibid		Si Inhibid	No Inhib		No Inhib	SI Inhib
Bosutinib							SI
Ponatinib		Si	Si			Si	SI

Dasatinib Sustrato UGT **Nilotinib** Sustrato 1B1, 1 A1, 1 induce 2B6, 2C8, 2C9 1 Inhb UGT1A1

ORGANIZA



**PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**



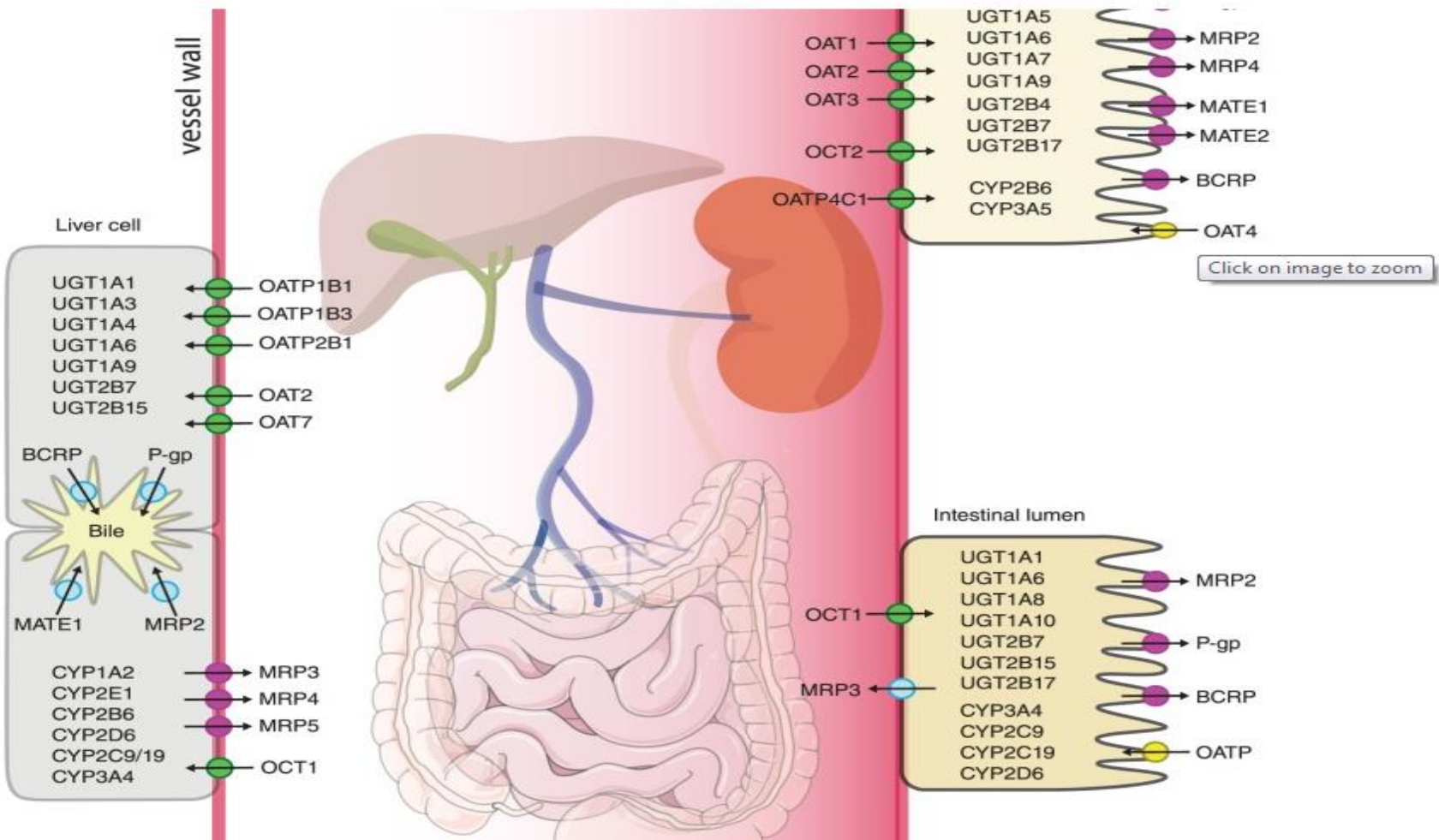


Imagen de Hussaarts et al DOI: 10.1177/1758835918818347 Ther Adv Med Oncol 2019(11) 1-34

ORGANIZA



PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC: INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA



	P-gp	BCRP	OCT1
Imatinib	Sustrato Inhibidor	Sustrato Inhibidor	Sustrato
Dasatinib	Sustrato	Sustrato	
Nilotinib	Sustrato Inhibidor	Sustrato Inhibidor	
Bosutinib	Sustrato		
Ponatinib	Sustrato débil Inhibidor +	Sustrato débil Inhibidor +	

Imatinib y dasatinib Inhiben glucuronidación **Nilotinib** Inhibe UGT1A1

ORGANIZA



PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA



Clinically relevant drug interactions with multikinase inhibitors: a review

Koen G. A. M. Husaarts, G. D. Marijn Veerman, Frank G. A. Jansman, Teun van Gelder, Ron H. J. Mathijssen and Roelof W. F. van Leeuwen

Ther Adv Med Oncol

2019, Vol. 11: 1–34

DOI: 10.1177/
1758835918818347

© The Author(s), 2019.
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-
permissions



ISSUES ▾ FIRST EDITION ABSTRACTS ▾ COLLECTIONS ▾ AUTHOR



MYELOID NEOPLASIA | FEBRUARY 24, 2011

Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib

e-blood

Amina Haouala, Nicolas Widmer, Michel A. Duchosal, Michael Montemurro, Thierry Buclin, Laurent A. Decosterd

Check for updates

Blood (2011) 117 (8): e75–e87.

<https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-294330>

Connected Content

AZANZA ET AL. THE JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY AND THERAPEUTICS 2018, 33, 134
<https://doi.org/10.15344/2456-3501/2018/134>



Review Article

Open Access

Comparative Pharmacology of Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

José Ramón Azanza*, Belén Sádaba and Nieves Díez

Clinical Pharmacology Service, Clinical University of Navarra, Pamplona, Spain

Abstract

Publication History:

ORGANIZA



PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC: INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA



> [Leuk Res. 2011 Jan;35\(1\):e11-2. doi: 10.1016/j.leukres.2010.09.014. Epub 2010 Oct 16.](#)

Can grapefruit juice decrease the cost of imatinib for the treatment of chronic myelogenous leukemia?

Shun-Ichi Kimura, Shinichi Kako, Hidenori Wada, Kana Sakamoto, Masahiro Ashizawa, Miki Sato, Kiriko Terasako, Misato Kikuchi, Hideki Nakasone, Shinya Okuda, Rie Yamazaki, Kumi Oshima, Junji Nishida, Takuro Watanabe, Yoshinobu Kanda

PMID: 20952061 DOI: 10.1016/j.leukres.2010.09.014

ORGANIZA



**PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**



PARACETAMOL

	Lexicomp	Bc Cancer Hojas Información	Haouala et al Blood 2011	FT Europea	Interacciones Farmacológicas ITK LMC JA Marcos MA Portero
IMATINIB	C	Tome Paracetamol (4 gramos)	Precaución 1300 mg	Precaución In vitro Inh In vivo No inh	Similar FT europea
DASATINIB	D	Tome Paracetamol	No interacción	-----	-----

ORGANIZA



**PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**




HemOnctoday

Issue: February 1, 2006

By Cathryn A. Jennissen, PharmD

February 01, 2006 | 3 min read

SAVE 

Potential drug interactions with imatinib therapy identified

Long-term imatinib treatment for CML must be carefully measured.

- Tras 1 año con Imatinib desarrolla hepatitis, resultado fatal, tras dos días con 4 gr/ día de paracetamol, con cantidades importantes alcohol

ORGANIZA



**PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**



- Paciente que toma paracetamol 3-3,5 gr/día durante 1 mes
- Se incluye en EC con Imatinib 600 mg día
- Tras 7 días hepatitis fulminante. Fallece día 12

- Paciente Imatinib 400 mg/ día
- Paracetamol diario 500-1000 mg/ día
- Tras 5 meses hepatitis fulminante. Fallece

Ridruejo et al World J Gastroenterol
2007;13:6608-111

ORGANIZA



**PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**



Inhibition of paracetamol glucuronidation by tyrosine kinase inhibitors Y Liu, J Ramirez, MJ Ratain

Br j Clin Pharmacol 2011,71:917-920

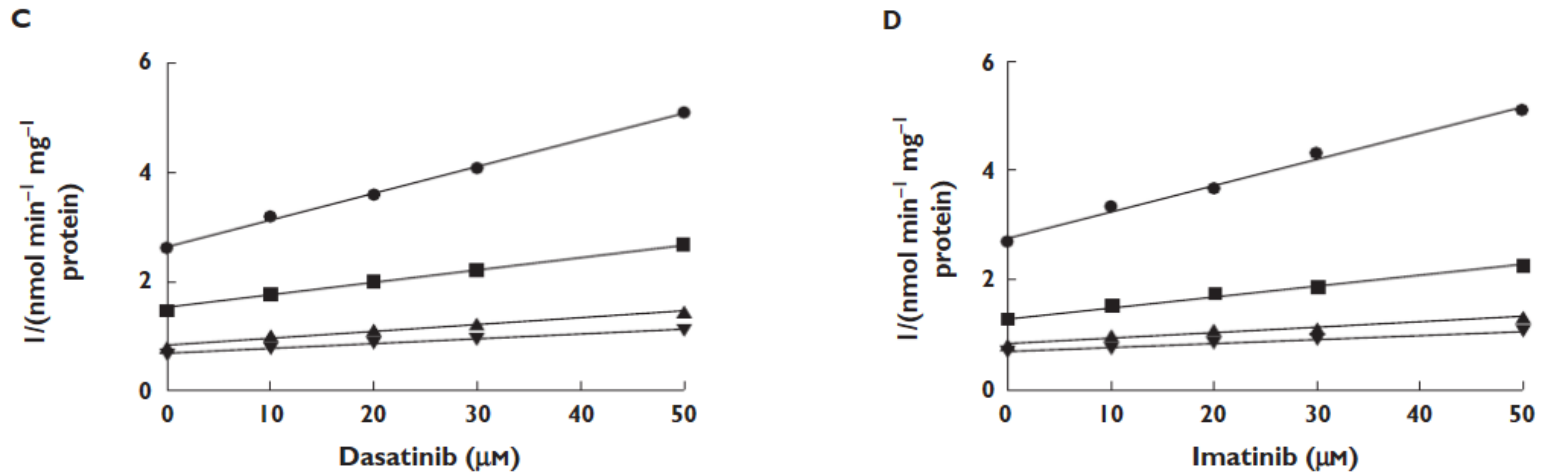


Figure 1

Representative Eadie-Hofstee plot for paracetamol glucuronidation (A) and Dixon plots of the effects of sorafenib (B), dasatinib (C) and imatinib (D) on paracetamol glucuronidation in pooled human liver microsomes. Reactions were performed as described in *Methods*. All data points shown represent the mean of duplicate measurements. 2 mM paracetamol (●); 5 mM paracetamol (■); 10 mM paracetamol (▲); 15 mM paracetamol (▼)

ORGANIZA



PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA



NCT00428909

- Fase I
- 12 pacientes coreanos
- Dia 0 Paracetamol 1000 mg
- Dia 1-7 Imatinib 400 mg
- Dia 7 Paracetamol
- La farmacocinética fue similar

Br J Clin Pharmacol 2011;71:199-206

Blood 2008; 112:5056


ORGANIZA



**PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**



Contrasting effects of diclofenac and ibuprofen on active imatinib uptake into leukaemic cells

J Wang, T P Hughes, C H Kok, V A Saunders, A Frede, K Groot-Obbink, M Osborn, A A Somogyi, R J D'Andrea & D L White 

British Journal of Cancer **106**, 1772–1778(2012) | [Cite this article](#)

493 Accesses | **1** Altmetric | [Metrics](#)

- Cultivo celular de células LMC
- Imatinib mas 12 AINES
- Ibuprofeno reduce citotoxicidad Imatinib
- Diclofenaco aumenta citotoxicidad Imatinib
- Efecto regulador en expresión OCT-1

ORGANIZA



**PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**



- Cultivo celular Imatinib, Dasatinib, Nilotinib mas OMEPRAZOL
- **Disminuye** efecto citotóxico Imatinib (OCT-1)
- **Aumenta** efecto citotóxico Nilotinib (BCRP)

Doi:10.1038/leu.2012.295

DL White et al. Leukemia 2013, 27:1201-1204

Doi: 10.1182/blood.V110.11.2957.2957

La Cava et al. Blood 2007, 110:2957

ORGANIZA



**PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**



- Numerosos trabajos confirman interacciones
- Muchas con fármacos atención primaria
- Entender integrar y adaptar información
- Ser proactivos
- Sistemas de alerta integrando niveles asistenciales

ORGANIZA



**PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA**



Interacción: to be or not to be

¿Clínicamente significativa o no ? ¿Sobrestimo o infraestimo?



MUCHAS GRACIAS mangeles.gillemus@osakidetza.eus

ORGANIZA



PAPEL DE LA FARMACIA HOSPITALARIA EN LA LMC:
INTERACCIONES Y ADHERENCIA VALIDACIÓN FARMACÉUTICA

