

# **HIV-LÄÄKKEIDEN YHTEISVAIKUTUKSET, OSA 2**

**LT, INFEKTIOLÄÄKÄRI**

**TUULA OUTINEN**

**TAYS**

**XVIII VALTAKUNNALLINEN HIV-KOULUTUS**

**2.2.2017**

# **HIV-LÄÄKKEIDEN YHTEISVAIKUTUKSET, OSA 2**

**Psyykenlääkkeet**

**Epilepsialääkkeet**

**Alzheimerin taudin lääkkeet**



# INTERAKTIOMEKANISMEISTA

## Vaikutus imeytymiseen

### Maksametabolia

- ARV:sta sytokromi P450-systeemin (tärkein CYP3A4-isoentsyymi) välityksellä metaboloituvat
  - PI:t, NNRTI-lääkkeet, CCR5-antagonisti maraviroki sekä integraasi-inhibiittoreista elvitegraviiri
  - Eri lääkkeet voivat joko metaboloitua entsyymien avulla ja/tai indusoida tai inhiboida niitä
  - PI:t inhiboivat ja NNRTI:t (paitsi rilpiviriini) indusoivat CYP3A4
- Uridiinidifosfaatti(UDP)-glukuronosyltransferaasi(UGT)1A1 metaboloii dolutegraviiria ja raltegraviiria

# INTERAKTIOMEKANISMEISTA

## Boosterit (ritonaviiri ja kobisistaatti)

- Estävät CYP3A4-isoentsyymiä ja siten nostavat sen avulla metaboloituvien lääkkeiden pitoisuutta
- Voivat vaikuttaa eri tavalla muihin CYP tai UGT-entsyymeihin sekä kuljetusproteiineihin
- RTV:n interaktioita ei voi ekstrapoloida COBI:n interaktioiksi (esim. fenytoloni)

## Vaikutus kuljettajaproteiineihin

- P-glykoproteiini (P-gp) toimii TAF:n sekä maravirokin kuljettajaproteiinina

# PSYKKENLÄÄKKEET

**Psykoosilääkkeet**

**Masennuslääkkeet**

**Rauhoittavat lääkkeet**

**Unilääkkeet**



# PSYKOOSILÄÄKKEET

## Perinteiset psykoosilääkkeet

- Fentiatsiinit (mm. klooripromatsiini, levomepromatsiini, perfenatsiini, proklooriperatsiini, perisiatsiini ym)
- Haloperidoli
- Flupentiksoli
- Klooriprotikseeni
- Tsupentiksoli
- Sulpiridi
- Pimotsidi ym

## Uudemmat/epätyypilliset psykoosilääkkeet

- Klotsapiini
- Olantsapiini
- Ketiapiini
- Risperidoni
- Tsiprasidoni
- Aripipratsoli ym



# PSYKOOSILÄÄKKEET

**Sekä perinteiset että uudemmat psykoosilääkkeet metaboloituvat suurin osa CYP450 järjestelmän kautta**

- Yleensä PI:t, RTV, COBI voivat nostaa, NNRTI laskea pitoisuuksia

Olantsapiini: RTV ja EFV voi laskea pitoisuutta (CYP1A2 ja UGT induktio)

Aripipratsoli: annospuolitus PI:n kanssa, tuplaus NNRTI:n kanssa (CYP3A4 metaboliaa)

Ketiapiini metaboloituu CYP3A4 kautta: **ei saa käyttää** PI, RTV, COBI kanssa (huomattava pitoisuusnousu todennäköistä), NNRTI voi laskea pitoisuutta

Pimotsidi: **ei saa käyttää** PI, RTV, COBI, EFV kanssa (pitoisuusnousu, rytmihäiriöriski)

# PSYKOOSILÄÄKKEET JA LITIUM

Haloperidoli: inhiboi P-gp:a ja maravirokipitoisuus voi nousta

**Klotsapiini** sekä fentiatsiinit & tsidovudiini: luuydintoksisuuden lisääntyminen mahdollista

Psykoosilääkkeet ja atatsanaviiri/rilpiviriini: QT-aika voi pidentyä

- Tsiprasidoni: **ei saa käyttää** atatsanaviirin, lopinaviirin tai rilpiviriinin kanssa (QT-ajan pidentymisen riski)

Sulpiridi ei metaboloidu, ei interaktioita, paitsi QT-ajan pidentymisriski

## Litium

- Ei metaboloidu, ei interaktioita odotettavissa
- Voi pidentää QT-aikaa (rilpiviriini)



# MASENNUSLÄÄKKEET

## Trisykliset depressiolääkkeet

- Amitriptyliini, nortriptyliini, doksepiini, klomipramiini, trimipramiini

## Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t)

- Fluoksetiini, fluvoksamiini, pareksetiini, sitalopraami, essitalopraami, sertraliini

## MAO-estäjä

- Moklobemidi

## Muut

- Agomelatiini, bupropioni, duloksetiini, mianseriini, milnasipraani, mirtatsapiini, tratsodoni, venlafaksiini, vortiksetiini, (reboksetiini)

# MASENNUSLÄÄKKEET

## Trisykliset masennuslääkkeet

- Metaboloituvat CYP450-järjestelmän välityksellä
- PI:t, RTV, COBI voivat nostaa trisyklisten masennuslääkkeiden pitoisuutta, varovaisuutta noudatettava
- Rilpiviriini: QT-ajan pidentyminen mahdollista

## SSRI:t

- Metaboloituvat CYP450-järjestelmän (myös CYP3A4) avulla
- PI:t, RTV, COBI voivat nostaa pitoisuuksia, NNRTI:t laskea, annostarkistus tarvittaessa
- Rilpiviriini: QT-ajan pidentyminen mahdollista
- Fluvoksamiini myös CYP3A4-inhibiittori, nevirapiini-pitoisuus voi nousta
- Paroksetiini: PI voi nostaa tai laskea pitoisuutta (mekanismi epäselvä)
- Sertraliini: RTV voikin laskea pitoisuutta (CYP2B6 induktio)

# MASENNUSLÄÄKKEET

## Moklobemidi

- Käyttää CYP450-systeemiä, mutta ei CYP3A4 (CYP2C19, CYP2D6)
- RTV, COBI, NNRTI voinee vaikuttaa pitoisuuksiin

## Muut

- CYP450-metaboliala, eri isoentsyymejä
- Poikkeus milnasipraani: ei maksametaboliala, ei interaktioita
- Mianseriini, tratsodoni, mirtatsapiini: RTV, COBI, PI:t voi nostaa, NNRTI:t laskea pitoisuutta
- Tratsodoni ja rilpiviriini: QT-ajan pidentyminen mahdollista

# MASENNUSLÄÄKKEET

## Muut

- Agomelatiini: RTV voi laskea pitoisuutta
- Bupropioni metaboloituu mm.CYP2B6 avulla, joten RTV, EFV, NVP voi pienentää pitoisuutta
- Duloksetiini (CYP2D6 ja CYP1A2): COBI voi nostaa, RTV nostaa tai laskea pitoisuutta
- Venlafaksiini
  - käyttää CYP450/3A4, PI:t, RTV, COBI voivat nostaa, NNRTI laskea pitoisuutta
  - Indusoi P-gp:a, maraviroki-pitoisuuden lasku mahdollista
- Reboksetiinia ei suositella masennuksen hoitoon **eikä sovi** PI, RTV, COBI, NNRTI kanssa CYP3A4 metabolian vuoksi

# RAUHOITTAVAT JA UNILÄÄKKEET

## Bentsodiatsepiinit

- Diatsepaami ja alpratsolaami
  - Metaboloituvat CYP3A4 avulla, diatsepaami käyttää myös CYP2C19
  - PI:t, RTV, COBI voivat pidentää sedaatiota (annoslasku)
  - NNRTI:t voivat vähentää pitoisuutta, etraviriini voi joko laskea tai nostaa (CYP2C19 inhibitio) diatsepaamin pitoisuutta
- Midatsolaami ja triatsolaami
  - Metaboloituvat CYP3A4 avulla
  - **Kontraindisoituja** PI:n, RTV, COBI, NNRTI (kilpailee CYP3A4:stä) kanssa
  - Huomattava pitoisuuden nousu (jopa 3-4 x), tajunnan tason laskun ja hengityslaman riski

# RAUHOITTAVAT JA UNILÄÄKKEET

## Loratsepaami, oksatsepaami, tematsepaami

- Ei CYP450 metaboliaa
- Ei interaktioita ARV kanssa
- Suositeltavia

## Klooridiatsepoksidi (Risolid<sup>R</sup>), klonatsepaami (Rivatriil<sup>R</sup>)

- PI:t, RTV, COBI voivat nostaa pitoisuutta ja NNRTI laskea (CYP450)
- Voi käyttää



# RAUHOITTAVAT JA UNILÄÄKKEET

## Tsolpideemi ja tsopikloni

- Metaboloituvat CYP3A4 kautta
- PI:t, COBI, RTV voivat nostaa pitoisuutta, varovaisuutta noudatettava
- NNRTI:t (ei rilpiviriini) voivat laskea pitoisuutta

## Melatoniini

- Metaboloituu CYP1A2 välityksellä, RTV voi laskea pitoisuuksia

## Hydroksitsiini (Atarax<sup>R</sup>)

- Metaboloituu CYP3A4 välityksellä
- Pitoisuus voi nousta PI:n, RTV, COBI kanssa käytettynä
- Merkittäviä yhteisvaikutusongelmia ei käytännössä

# EPILEPSIALÄÄKKEET

Fenytoiini/fosfenytoiini (Hydantin<sup>R</sup>, Pro-Epanutin<sup>R</sup>)

Fenobarbitaali (erityislupavalmiste)

Karbamatsepiini (Neurotol Slow<sup>R</sup>, Tegretol<sup>R</sup>)

Okskarbatsepiini (Trileptal<sup>R</sup>)

Valproiinihappo (Deprakine<sup>R</sup>, Absenor<sup>R</sup>)

Lamotrigiini (Lamictal<sup>R</sup>)

Topiramaatti (Topimax<sup>R</sup>)

Levetirasetami (Keppra<sup>R</sup>)

Lakosamidi (Vimpat<sup>R</sup>)

Gabapentiini (Neurontin<sup>R</sup>)

Pregabaliini (Lyrica<sup>R</sup>)





# EPILEPSIALÄÄKKEET

**Fenytoiini/fosfenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali ovat voimakkaita CYP3A4 sekä UGT1A1 induktoreja**

**Myös okskarbatsepiini indusoi CYP3A4-isoentsyymiä**

**Valproiinihappo, topiramaatti, lamotrigiini eivät indusoi CYP450-entsyymejä**

- Valproaatti metaboloituu CYP450 ja UGT avulla

**Topiramaatti ja lamotrigiini eivät metaboloitu CYP450-järjestelmän avulla**

- Lamotrigiini metaboloituu UGT avulla

# FENYTOIINI JA KARBAMATSEPIINI

**Fenytoiini/fosfenytoiini, karbamatsepiini, (okskarbatsepiini),  
fenobarbitaali**

- Metaboloituvat CYP450-järjestelmän kautta
- Voimakkaita CYP3A4- ja UGT1A1-induktoreja sekä P-gp-induktoreja
- ARV:t voivat joko nostaa tai laskea antiepileptin pitoisuutta
- Epilepsialääke laskee CYP3A4, UGT1A1 sekä P-gp avulla metaboloituvien ARV:n pitoisuutta

# FENYTOIINI JA KARBAMATSEPIINI

Fenytoiini, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali

- **Ei tule käyttää**
- ARV pitoisuuden lasku, failuren riski
  - COBI, dolutegraviiri, etraviriini, rilpiviriini, TAF
  - Dolutegraviirilla mahdollista annosnosto 50mg x2, jos ei INSTI-resistenssiä



# FENYTOIINI JA KARBAMATSEPIINI

## Fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali

- Potentiaalinen interaktio
  - PI:t, NNRTI:t, maraviroki, abakaviiri (UGT), raltegraviiri pitoisuus voi laskea
  - Maraviroki annosnosto 600mg x2, jos krea-cl >30 ml/min
  - RTV-boostaus laskee antikonvulsiivisen lääkkeen tehoa, samoin mahdollisesti EFV
- Ei interaktioita
  - TDF, emtrisitabiini, lamivudiini
  - Tsidovudiini voi laskea antiepileptin pitoisuutta

# SUOSITELTAVIA EPILEPSIALÄÄKKEITÄ

## Topiramaatti

- Ei metaboloidu maksan mikrosomaalisten entsyymien avulla eikä inhiboi tai indusoi niitä
- Ei interaktioita odotettavissa ARV kanssa

## Valproaatti

- RTV, COBI voivat laskea valproaattipitoisuuksia, pitoisuusmäärityksiä suositellaan

## Lamotrigiini

- PI:t, RTV ja EFV voivat laskea lamotrigiinin pitoisuutta

# SUOSITELTAVIA EPILEPSIALÄÄKKEITÄ

## Levetirasetami

- Ei metaboloidu maksan P450-järjestelmän avulla
- Indusoi lievästi CYP3A4
- Ei interaktioita odotettavissa ARV kanssa

## Lakosamidi

- Erittä osin muuttumattomana, pieni osa metaboloituu maksassa
- NNRTI voi laskea lakosamidin pitoisuutta



# GABAPENTIINI JA PREGABALIINI

## Gabapentiini

- Erittyy muuttumattomana virtsaan, ei indusoi maksan entsyymejä
- Ei interaktioita ARV kanssa

## Pregabaliini

- Ei metaboloidu, erittyy muuttumattomana virtsaan
- Ei interaktioita ARV kanssa



# ALZHEIMERIN TAUDIN LÄÄKKEET

Voidaan jakaa kahteen ryhmään

## 1. Antikoliiniesteraasit

- Donepetsiili (Aricept<sup>R</sup>, geneeriset)
- Galantamiini (Reminyl<sup>R</sup>, geneeriset)
- Rivastigmiini (Exelon<sup>R</sup>, geneeriset)

## 2. Memantiini (Ebixa<sup>R</sup>, Adaxor<sup>R</sup>, geneeriset)

Niukasti tutkimuksia yhteiskäytöstä ARV kanssa





# DONEPETSILI JA GALANTAMIINI

Donepetsiili ja galantamiini metaboloituvat sytokromi P450-järjestelmän (pääasiassa CYP3A4 ja CYP2D6) kautta

Yhteiskäytössä antiretroviraalien kanssa näiden lääkkeiden pitoisuus saattaa nousta ja siten haittavaikutukset lisääntyä

Voitaneen käyttää tarvittaessa annosta laskien

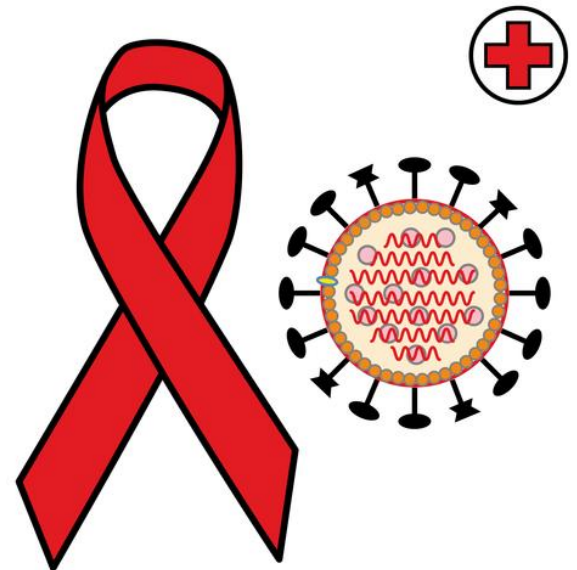


# RIVASTIGMIINI JA MEMANTIINI

Rivastigmiinilla ja memantiinilla ei sytokromi P450 aiheuttamaan metaboliaa

Eliminoituvat erittymällä munuaisten kautta

Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa yhteiskäytössä antiretroviraalien kanssa



# HYÖDYLLISIÄ LÄHTEITÄ

[www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

[www.arvosta.fi](http://www.arvosta.fi)

[www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov)

Pharmaca Fennica

