

III Congreso Nacional de Atención Farmacéutica

XVI Congreso Farmacéutico Nacional

XVII Reunión de la Comisión Permanente de la Conferencia Iberoamericana
de Facultades de Farmacia (COIFFA)

Del 29 de Setiembre al 3 de Octubre
Costa Rica, 2014



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA



facultad de
farmacia



CONFERENCIA IBEROAMERICANA
DE FACULTADES DE FARMACIA A.C.

III Congreso Nacional de Atención Farmacéutica
XVI Congreso Farmacéutico Nacional
XVII Reunión de la Comisión Permanente de la Conferencia Iberoamericana
de Facultades de Farmacia (COIFFA)
Del 29 de Setiembre al 3 de Octubre
Costa Rica, 2014

Papel de la Farmacocinética en la Atención Farmacéutica, perspectiva desde la Farmacia de hospital y de comunidad

José A. Guimarães Morais

Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa

OUTLINE

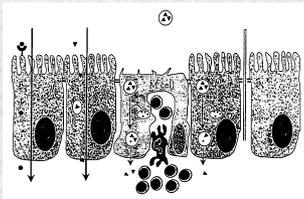
- Introdução
- Áreas de intervenção do farmacêutico e a farmacocinética
 - Absorção
 - Subpopulações: crianças, idosos, etc
 - Insuficiências fisiopatológicas: renal, hepática, etc
 - Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
 - Interações: fármaco/fármaco e fármaco/alimentos

Introdução

- A informação e o seguimento terapêutico exigem a correcta interpretação do Resumo de Características do Medicamento
- O RCM reflecte os resultados dos ensaios clínicos realizados com base na Farmacologia e Farmacoterapia de que a Farmacocinética é um dos principais esteios
- A actividade de Cuidados Farmacêuticos exige fortes conhecimentos de Farmacocinética (PK)
 - PK é um dos principais determinantes da posologia
 - PK é um dos determinantes da interacção medicamento/alimentos
 - PK reflecte alterações fisio-patológicas importantes

Farmacocinética em cuidados Farmacêuticos

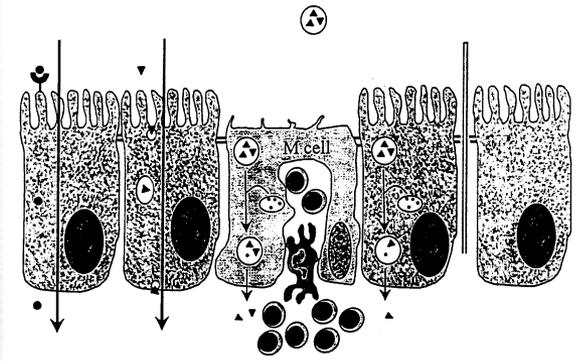
Absorção	Subpopulações	Insuficiências	Interacções	TDM
BD/BE: Genéricos	Geriatría	Hepáticas	Fármaco/ fármaco	Níveis plasmáticos
Libertação modificada	Pediatria	Renais	Fármaco/ alimentos	Farmaco- genómica
	Gravidez	Cardiovasculares		
	Polimorfismo	Gástricas		
	Etnias			



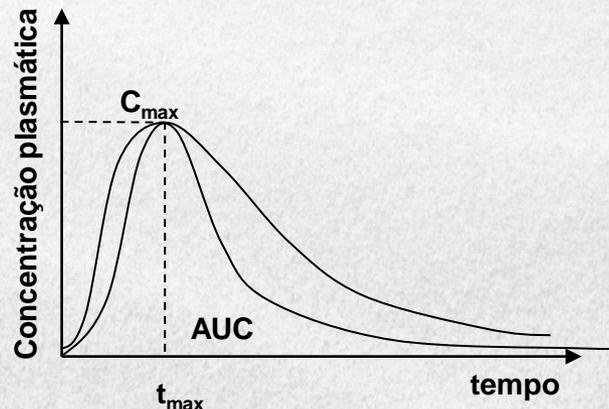
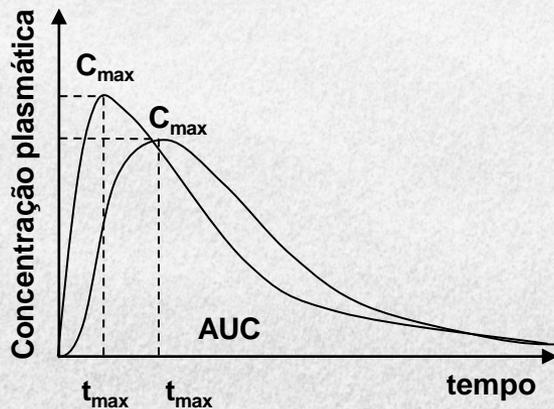
OUTLINE

- Introdução
- Áreas de intervenção do farmacêutico e a farmacocinética
 - Absorção
 - Subpopulações: crianças, idosos, etc
 - Insuficiências fisiopatológicas: renal, hepática, etc
 - Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
 - Interações: fármaco/fármaco e fármaco/alimentos

Absorção



- A característica mais importante de um medicamento em relação à absorção é a sua biodisponibilidade entendida como extensão e velocidade de absorção



Absorção

- No exercício da sua actividade o farmacêutico deve esclarecer os pacientes e os outros profissionais de saúde acerca da
 - Bioequivalência entre Genéricos e Inovadores
 - Existência e significado de formas de libertação modificada



London, 26 July 2001

 European Medicines Agency

London, 20 January 2010
Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE(CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

D	DISCUSSION IN THE JOINT EFFICACY/QUALITY WORKING GROUP	December 1997 – Oct. 1998
W	TRANSMISSION TO CPMP	July 1998
T	RELEASE FOR CONSULTATION	December 1998
R	DEADLINE FOR COMMENTS	June 1999
D	DISCUSSION IN THE DRAFTING GROUP	February – May 2000
D	TRANSMISSION TO CPMP	July – December 2000
T	RELEASE FOR CONSULTATION	December 2000
R	DEADLINE FOR COMMENTS	March 2001
D	DISCUSSION IN THE DRAFTING GROUP	March – May 2001
D	TRANSMISSION TO CPMP	July 2001
T	ADOPTION BY CPMP	July 2001
A	DATE FOR COMING INTO OPERATION	January 2002
D	DISCUSSION ON REV. 1 IN THE PK-GROUP OF THE EFFICACY WORKING PARTY	May 2007-July 2008
Not	DISCUSSION ON REV. 1 BY THE QUALITY WORKING PARTY	June 2008
This	DRAFT REV. 1 AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY	8 July 2008
1991	ADOPTION REV. 1 BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	24 July 2008
	END OF CONSULTATION REV. 1 (DEADLINE FOR COMMENTS)	31 January 2009
	REV. 1 AGREED BY THE EFFICACY WORKING PARTY	January 2010
	REV. 1 ADOPTION BY CHMP	20 January 2010
	REV. 1 DATE FOR COMING INTO EFFECT	1 August 2010

©EMEA

Absorção: genéricos vs inovadores

	MITO	FACTO
1	A ausência de experimentação fármaco /toxicológica e clínica para os genéricos reduziu a confiança de médicos e doentes na eficácia e segurança destes	Não é necessário repetir desnecessariamente o que já está demonstrado para uma substância activa
2	A um medicamento inovador são exigidos estudos clínicos caros envolvendo milhares de casos. Aos genéricos, apenas se exigem estudos de bioequivalência, com poucos sujeitos	A prova da eficácia e segurança exige larga experimentação animal e humana para uma substância nova. Qualquer nova formulação (até do próprio inovador) exige sempre e apenas estudos de bioequivalência
3	O estudo das concentrações plasmáticas não demonstra a actividade no local de acção	Se as concentrações plasmáticas de um fármaco obtidas com dois medicamentos diferentes são sobreponíveis, não há base científica para afirmar que os seus efeitos terapêuticos sejam diferentes
4	Os estudos de bioequivalência são efectuados em voluntários sãos. Estes resultados não são extrapoláveis a idosos, doentes, etc. cujas ADME são diferentes, pelo que estes estudos não são indicadores da actividade.	Bioequivalência em saudáveis efectivamente indica a equivalência das formulações e apenas isso. Não há razões científicas para supor que as diferenças inter-individuais de ADME distingam a proveniência farmacêutica das moléculas de activo.

Absorção: genéricos vs inovadores

MITO

FACTO

1 A ausência de experimentação fármaco /toxicológica e clínica para os genéricos reduziu a confiança de médicos e doentes na eficácia e segurança destes

Não é necessário repetir desnecessariamente o que já está demonstrado para uma substância activa

2 A um medicamento inovador são exigidos estudos clínicos caros envolvendo milhares de casos. Aos genéricos, apenas se exigem estudos de bioequivalência, com poucos sujeitos

A prova da eficácia e segurança exige larga experimentação animal e humana para **uma substância nova**. Qualquer nova formulação (até do próprio inovador) exige sempre e apenas estudos de bioequivalência

Absorção: genéricos vs inovadores

MITO	FACTO
3 O estudo das concentrações plasmáticas não demonstra a actividade no local de acção	Se as concentrações plasmáticas de um fármaco obtidas com dois medicamentos diferentes são sobreponíveis, não há base científica para afirmar que os seus efeitos terapêuticos sejam diferentes
4 Os estudos de bioequivalência são efectuados em voluntários sãos. Estes resultados não são extrapoláveis a idosos, doentes, etc. cujas ADME são diferentes, pelo que estes estudos não são indicadores da actividade.	Bioequivalência em saudáveis efectivamente indica a equivalência das formulações e apenas isso. Não há razões científicas para supor que as diferenças inter-individuais de ADME distingam a proveniência farmacêutica das moléculas de activo.

Absorção: genéricos vs inovadores

	MITO	FACTO
5	Os genéricos são mais baratos com sacrifício da qualidade	Os fabricantes de genéricos não têm que investir na I&D e na demonstração da segurança, uma vez que não é aceitável que se repitam esses estudos. Por isso o preço dos genéricos não incorporam o investimento em I&D
6	As exigências em relação aos genéricos são menos estritas que em relação aos inovadores	Esta observação apenas se aplica à documentação farmacotoxicológica e clínica.

Absorção: genéricos vs inovadores

	MITO	FACTO
7	A variação nas concentrações sanguíneas é de $\pm 20\%$, pelo que dois genéricos podem diferir 40% entre si	A norma é de carácter estatístico. A probabilidade de tal acontecer é ínfima. De facto, diferenças superiores a 10% são raramente encontradas
8	Os medicamentos de marca são fabricados em boas condições, ao passo que os genéricos são fabricados em instalações que não alcançam os padrões de fabrico	Isto não é verdade, até porque 70 a 80% da indústria de genéricos pertence à própria indústria inovadora
9	As listas de bioequivalência da FDA ignoram os casos provados de bio-inequivalência	Esses casos são muito antigos (anos 70) e raros. Hoje praticamente não se registam
10	O perfil ADR é diferente entre e inovadores	Não existe qualquer indicação nesse sentido

Absorção: libertação modificada



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 February 2013
EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev1
COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)

Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation
of modified release dosage forms
(EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1)
Draft XXIII

Draft Agreed by Pharmacokinetics Working Party	October 2012
Adoption by CHMP for release for consultation	21 February 2013
Start of public consultation	15 March 2013
End of consultation (deadline for comments)	15 Sept 2013

This guideline replaces Guideline on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation (EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr*))

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to PKWPsecretariat@ema.europa.eu.

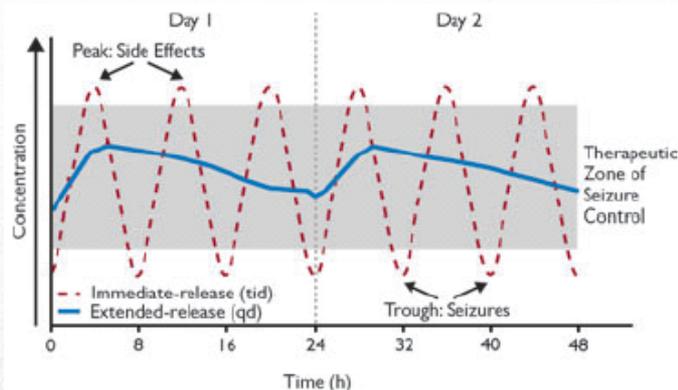


Figure 1.
Simulated pharmacokinetic comparison of formulations of the same drug to compare immediate- and extended-release properties. tid, thrice daily; qd, once daily. Reproduced with permis-

- Os anti-epilépticos, com uma PK variável, beneficiaram das novas tecnologias de libertação prolongada tornando os perfis PK mais previsíveis e consistentes
 - Redução da flutuação pico/vale com vantagens para a tolerabilidade.
 - Administração de doses mais elevadas
 - Aumento do cumprimento e melhores resultados terapêuticos

Leppik &. Hovinga Extended-release : A comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations. Epilepsia, 54(1):28–35, 2013

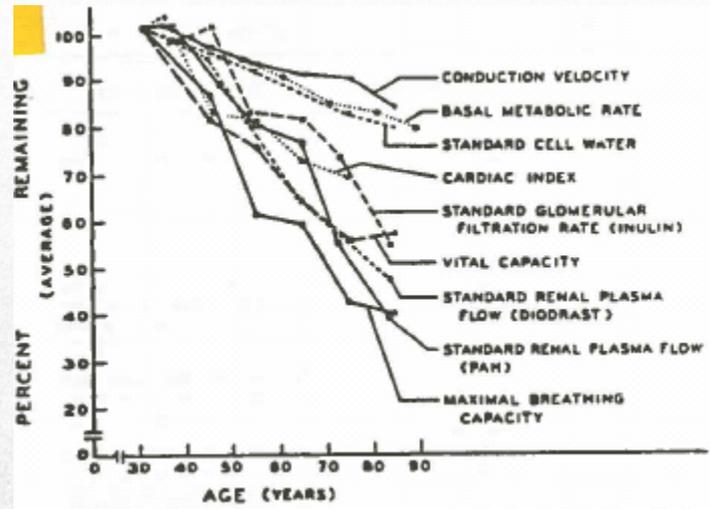
Absorção: conclusões

- O Farmacêutico deve estar preparado para elucidar os doentes acerca de
 - Genéricos
 - Intercambiabilidade
 - Libertação modificada
 - Diferenças para libertação imediata (integridade da forma farm.)
 - Alterações de posologia
 - Interações fármaco/alimentos
 - Recomendações de posologia
 - Relação com as refeições

OUTLINE

- Introdução
- Áreas de intervenção do farmacêutico e a farmacocinética
 - Absorção
 - Subpopulações: crianças, idosos, etc
 - Insuficiências fisiopatológicas: renal, hepática, etc
 - Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
 - Interações: fármaco/fármaco e fármaco/alimentos

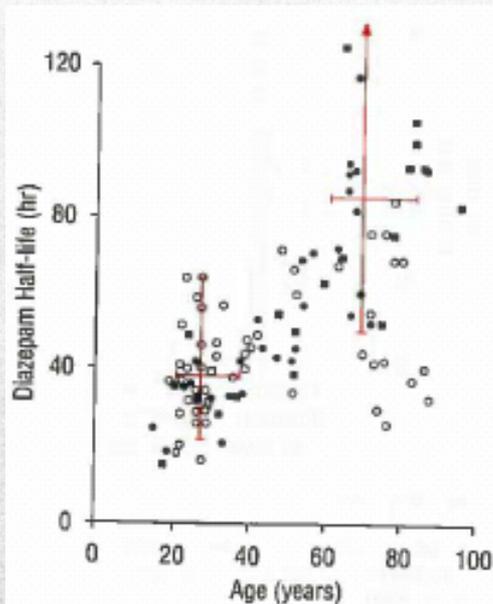
Subpopulações: idosos



Metabolismo ↓

Excreção ↓

Volume de distribuição ↓



Subpopulações: idosos

Absorção

Volume de saliva mais reduzido

↓ biodisponibilidade

pH gástrico mais elevado

Efeito dependente do carácter ácido/base

Produção de ácido gástrico reduzida

Efeito dependente do carácter ácido/base

Tempo de esvaziamento gástrico ↑

↓ biodisponibilidade

Área de superfície gastro-intestinal ↓

↓ biodisponibilidade

Mobilidade gastro-intestinal reduzida

↑ tempo de residência no intestino

Mecanismo de transporte activo reduzido

↓ biodisponibilidade

Subpopulações: idosos

Distribuição

Débito cardíaco reduzido

↓ volume de distribuição

Resistência vascular periférica ↑

↓ volume de distribuição

Irrigação renal reduzida

↓ Excreção renal

Irrigação hepática reduzida

↓ metabolismo

Razão lípido/água aumentada

Efeito incerto

Volume de distribuição está

Aumentado para lipossolúveis

Volume de distribuição está

Diminuído para hidrossolúveis

Níveis de albumin reduzidos

↓ Ligação às proteínas plasmáticas

Subpopulações: idosos

O Farmacêutico deve estar habilitado a informar individualmente

- **Absorção**

- Tipo de alimentação
- Função gastro-intestinal

- **Distribuição**

- Ligação às proteínas plasmáticas ↓ (doxorubicina, midazolam, propofol)
- Volume de distribuição ↓ (aminoglicosídeos)

- **Metabolismo**

- Capacidade metabólica ↓ (diazepam, petidina, morfina, lidocaine)
- Concentrações plasmáticas ↑ (efeito 1ª passagem ↓; semi-vida ↑)

- **Excreção**

- Filtração glomerular e irrigação renal ↓

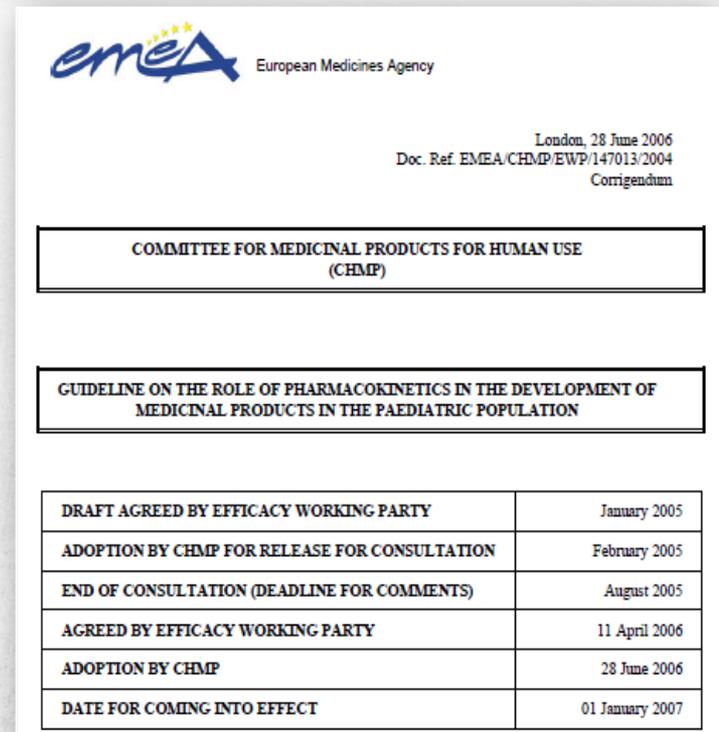
Subpopulações pediátricas

Este é um tema que daria uma apresentação independente e de grande dimensão.

Pediatria cobre desde recém nascidos até adolescentes pelo que o tema é enorme.

Algumas ideias chave:

- **As crianças não são pequenos adultos: posologia é mais que redução de dose**
- **Os medicamentos são desenvolvidos para adultos**
- **Para serem utilizados em crianças são necessários estudos próprios**
- **O estudo clínico em pediatria coloca importantes questões de natureza ética**



The image shows the cover page of a corrigendum from the European Medicines Agency (EMA). The logo of EMA is at the top left, with the text 'European Medicines Agency' to its right. The date 'London, 28 June 2006' and the document reference 'Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/147013/2004 Corrigendum' are at the top right. The main title is 'COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)'. Below that is the subtitle 'GUIDELINE ON THE ROLE OF PHARMACOKINETICS IN THE DEVELOPMENT OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE PAEDIATRIC POPULATION'. At the bottom is a table with two columns: the first column lists key milestones and the second column lists the corresponding dates.

DRAFT AGREED BY EFFICACY WORKING PARTY	January 2005
ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION	February 2005
END OF CONSULTATION (DEADLINE FOR COMMENTS)	August 2005
AGREED BY EFFICACY WORKING PARTY	11 April 2006
ADOPTION BY CHMP	28 June 2006
DATE FOR COMING INTO EFFECT	01 January 2007

Subpopulações: conclusões

- **O Farmacêutico deve ter conhecimentos de Farmacocinética que lhe permitam interpretar o RCM e comunicar com o doente idoso a fim de**
 - **Estar atento a sinais de toxicidade resultantes de concentrações elevadas**
 - **Recomendar a posologia correcta**
 - **Evitar fármacos com potencial para interacções**
- **O Farmacêutico deve reconhecer as situações de indicação e contra-indicações em pediatria, na gravidez e em certos grupos étnicos**

OUTLINE

- Introdução
- Áreas de intervenção do farmacêutico e a farmacocinética
 - Absorção
 - Subpopulações: crianças, idosos, etc
 - Insuficiências fisiopatológicas: renal, hepática, etc
 - Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
 - Interações: fármaco/fármaco e fármaco/alimentos

Insuficiência hepática

London, 17 February 2005
CPMP/EWP/2339/02

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

GUIDELINE ON THE EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS
OF MEDICINAL PRODUCTS IN PATIENTS WITH IMPAIRED HEPATIC
FUNCTION.

DISCUSSION IN THE EFFICACY WORKING PARTY	October 2003
TRANSMISSION TO CHMP	February 2004
RELEASE FOR CONSULTATION	February 2004
DEADLINE FOR COMMENTS	August 2004
DISCUSSION IN THE EFFICACY WORKING PARTY	September 2004 January 2005
TRANSMISSION TO CHMP	February 2005
ADOPTION BY CHMP	February 2005
DATE FOR COMING INTO OPERATION	August 2005

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Tel: (44-20) 74 18 84 00 Fax: (44-20) 74 18 8613
E-mail: mail@ema.eu.int <http://www.ema.eu.int>

© EMA 2005. Reproduction and/or distribution of this document is authorized for non-commercial purposes only provided the EMA is acknowledged.

- Com a idade, a função hepática diminui, mas sem consequências PK clinicamente relevantes. Contudo a doença hepática é uma causa comum de alterações PK significativas.
- Dada a limitação de marcadores hepáticos deve-se reconhecer que nem sempre é possível desenvolver recomendações de dosagem
- Recomenda-se a pesquisa de modelos que possam estabelecer relações entre a função hepática e os parâmetros farmacocinéticos relevantes

- A fim de obter parâmetros farmacocinéticos em insuficientes hepáticos há que efectuar estudos de PK clínica comparativos com voluntários saudáveis ou doentes sem insuficiência

Insuficiência renal



European Medicines Agency
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 23 June 2004
CHMP/EWP/225/02

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE
(CHMP)

NOTE FOR GUIDANCE ON THE EVALUATION OF THE
PHARMACOKINETICS OF MEDICINAL PRODUCTS IN PATIENTS
WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

DISCUSSION IN THE EFFICACY WORKING PARTY	January 2003
TRANSMISSION TO CPMP	March 2003
RELEASE FOR CONSULTATION	March 2003
DEADLINE FOR COMMENTS	September 2003
DISCUSSION IN THE EFFICACY WORKING PARTY	January 2004
ADOPTION BY CHMP	22-23 June 2004
DATE FOR COMING INTO OPERATION	December 2004

- Ao contrário da insuficiência hepática, a insuficiência renal possui um marcador chave (a taxa de filtração glomerular - TFG) que reflecte o grau de insuficiência renal. Existem vários marcadores de TFG: exógenos (inulina, etc) e endógenos (creatinina).
- Apesar de existirem marcadores há aqui também que efectuar estudos de PK clínica comparativos com voluntários saudáveis ou doentes sem insuficiência

Grupo	Descrição	Taxa de filtração glomerular (mL/min/1,73 m ²)
1	Função renal normal	>80
2	Insuficiência renal ligeira	50-80
3	Insuficiência renal moderada	30-50
4	Insuficiência renal grave	< 30
5	Estadio final de doença renal	A requerer hemodiálise

OUTLINE

- Introdução
- Áreas de intervenção do farmacêutico e a farmacocinética
 - Absorção
 - Subpopulações: crianças, idosos, etc
 - Insuficiências fisiopatológicas: renal, hepática, etc
 - Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
 - Interações: fármaco/fármaco e fármaco/alimentos

TDM of antiepileptic drugs

- The main situations for TDM include:
 - after starting treatment to provide a baseline steady-state concentration for further evaluation of an individual therapeutic concentration;
 - after change in drug dosage, in particular when **nonlinear kinetics** apply;
 - at **therapeutic failure** to sort out a pharmacokinetic explanation for uncontrolled seizures or side effects;
 - in case of **drug interactions**;
 - and when pharmacokinetic changes due to
 - physiological or pathological changes are foreseen
 - age-dependent conditions [children, elderly],
 - pregnancy,
 - hepatic disease,
 - renal disease
 - gastrointestinal conditions potentially affecting drug absorption)
 - change in drug formulation (brand name/generic).



TDM for optimization of drug dosing in HIV-infected patients



- TDM-controlled patients, with respect to those observed in the group in which TDM had not been used
 - mean length of HIV-related hospitalization stay:
 - 7.21 days versus 29.47 days
 - mean cost of hospitalization were significantly reduced:
 - €293 versus €688,
- We found that inclusion of TDM is associated with
 - higher adherence to therapy,
 - fewer hospitalizations, and
 - a significant reduction in the cost to health care systems.

Perrone et al, Impact of therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in routine clinical management of patients infected with human immunodeficiency virus and related health care costs: a real-life study in a large cohort of patients. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2014;6, 341-348

Monitorização Terapêutica: conclusões

- **A TDM continua sendo uma ferramenta fundamental na otimização do benefício/risco embora para um número limitado de fármacos**
- **Apesar dos avanços da farmacogenética/farmacogenómica, ainda não estamos em condições de genotipar todos os doentes de modo a evitar situações de risco com o uso inadequado de certos medicamentos em, por exemplo, metabolizadores lentos.**

OUTLINE

- Introdução
- Áreas de intervenção do farmacêutico e a farmacocinética
 - Absorção
 - Subpopulações: crianças, idosos, etc
 - Insuficiências fisiopatológicas: renal, hepática, etc
 - Therapeutic Drug Monitoring (TDM)
 - Interações: fármaco/fármaco e fármaco/alimentos

Interações Fármaco/Fármaco (IFF)

- As interações fármaco/ fármaco (IFF) são um problema comum durante os tratamentos com medicamentos com inúmeros casos de hospitalizações e fatalidades devido a efeitos adversos.
- Podem também reduzir ou mesmo eliminar a eficácia de um tratamento.
- Em idosos a polifarmácia aumenta a probabilidade de ocorrência de IFFs o que evidencia a importância do conhecimento do potencial de interações para novos fármacos antes e durante a sua comercialização



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 June 2012
CPMP/EWP/560/95/Rev. 1 Corr.*
Committee for Human Medicinal Products (CHMP)

Guideline on the Investigation of Drug Interactions

Final

Discussion in the Efficacy Working Party (EWP)	June/October 1996 February 1997
Transmission to the CPMP	March 1997
Transmission to interested parties	March 1997
Deadline for comments	September 1997
Re-submission to the EWP	December 1997
Approval by the CPMP	December 1997
Date for coming into operation	June 1998
Draft Rev. 1 Agreed by the EWP	April 2010
Adoption Rev. 1 by CHMP for release for consultation	22 April 2010
End of consultation Rev. 1 (deadline for comments)	31 October 2010
Agreed by Pharmacokinetics Working Party	February 2012
Adopted by CHMP	21 June 2012
Date for coming into effect	1 January 2013

Interacções Fármaco/Fármaco (IFF)

<i>Isozyme</i>	<i>Location</i>	<i>% of P450 in liver</i>	<i>Typical substrates</i>	<i>Typical inducers</i>	<i>Typical inhibitors</i>	<i>Poly morph</i>	<i>Affinity Capacity</i>
2D6	Liver, brain, heart	1.5%	Debrisoquine Antidepressants Antipsychotics	Phenobarbital unclear	Fluoxetine Norfluoxetine	yes	HA LC
3A4	Liver, enterocytes	30%	Ubiquitous	Carbamazepine Rifampin Phenytoin Dexamethasone	Ketoconazole Macrolides Quinolones Ritonavir Grapefruit	No	LA HC
1A2	Liver only	10-15%	Theophylline Clozapine, caffeine	Tobacco; veget. Rifampin	Fluvoxamine Quinolones	Yes	HA LC
2C9	Ubiquitous	20%*	S-warfarin NSAIDs Tolbutamide	Rifampin Barbiturates	Ritonavir Fluconazole Fluvoxamine	Yes	HA LC
2C19	Liver	20%*	S-mephenytoin Omeprazole, etc. Phenytoin	Rifampin Barbiturates	Fluvoxamine Tranlycypromine	Yes	HA LC
2E1	Liver	5-7%	Chlorzoxazone Caffeine	Ethanol Isoniazid (ss)	Disufiram Isoniazid (init.)	Yes	HA LC
2A6, 2B6, 2C8			Warfarin, coumarin Cyclophospham. Glitazones	Ethanol -- --	Tranlycypromine Ritonavir --	--	

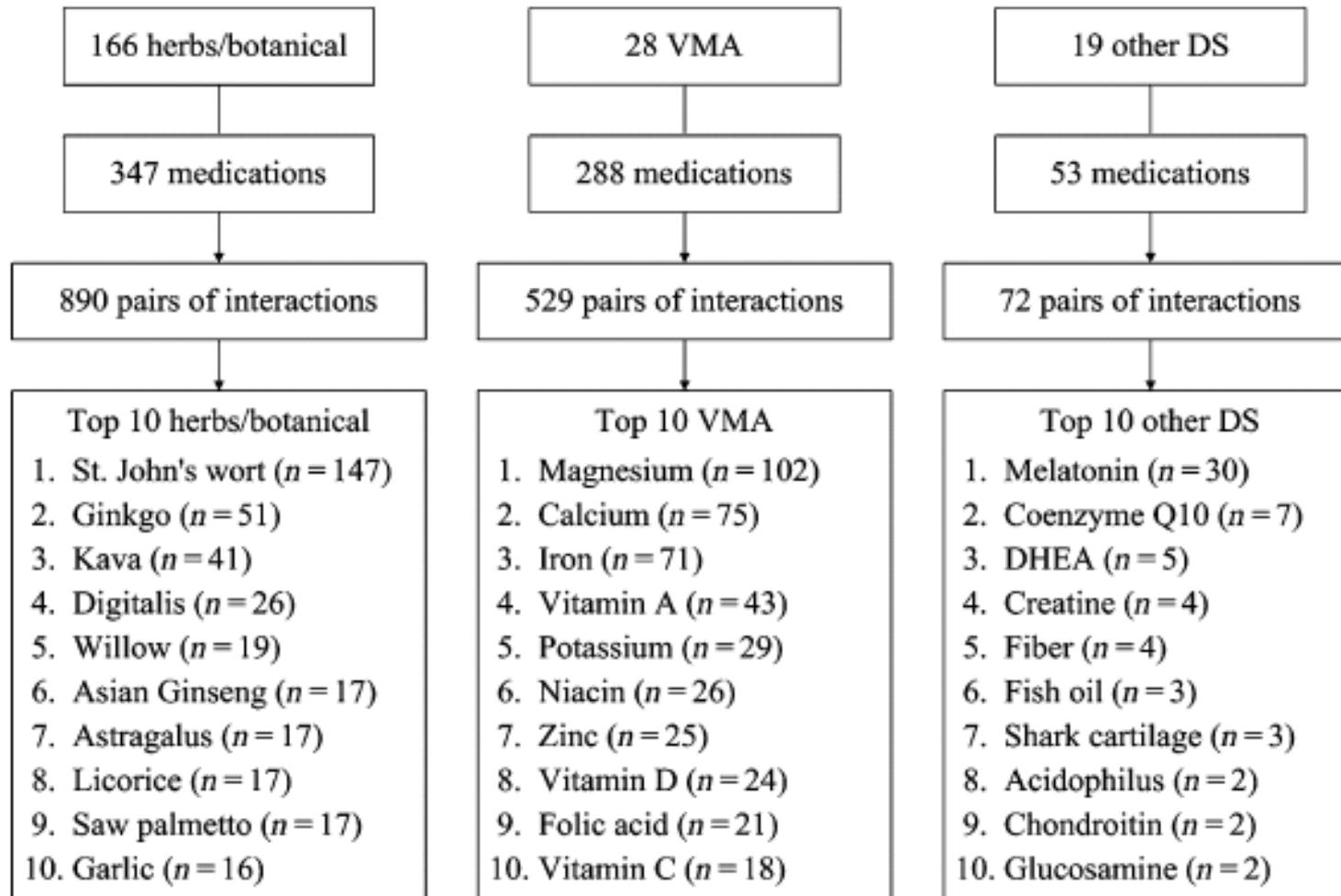
Interações Fármaco/Fármaco (IFF)

Drug–drug interactions and the cytochrome P450 system.

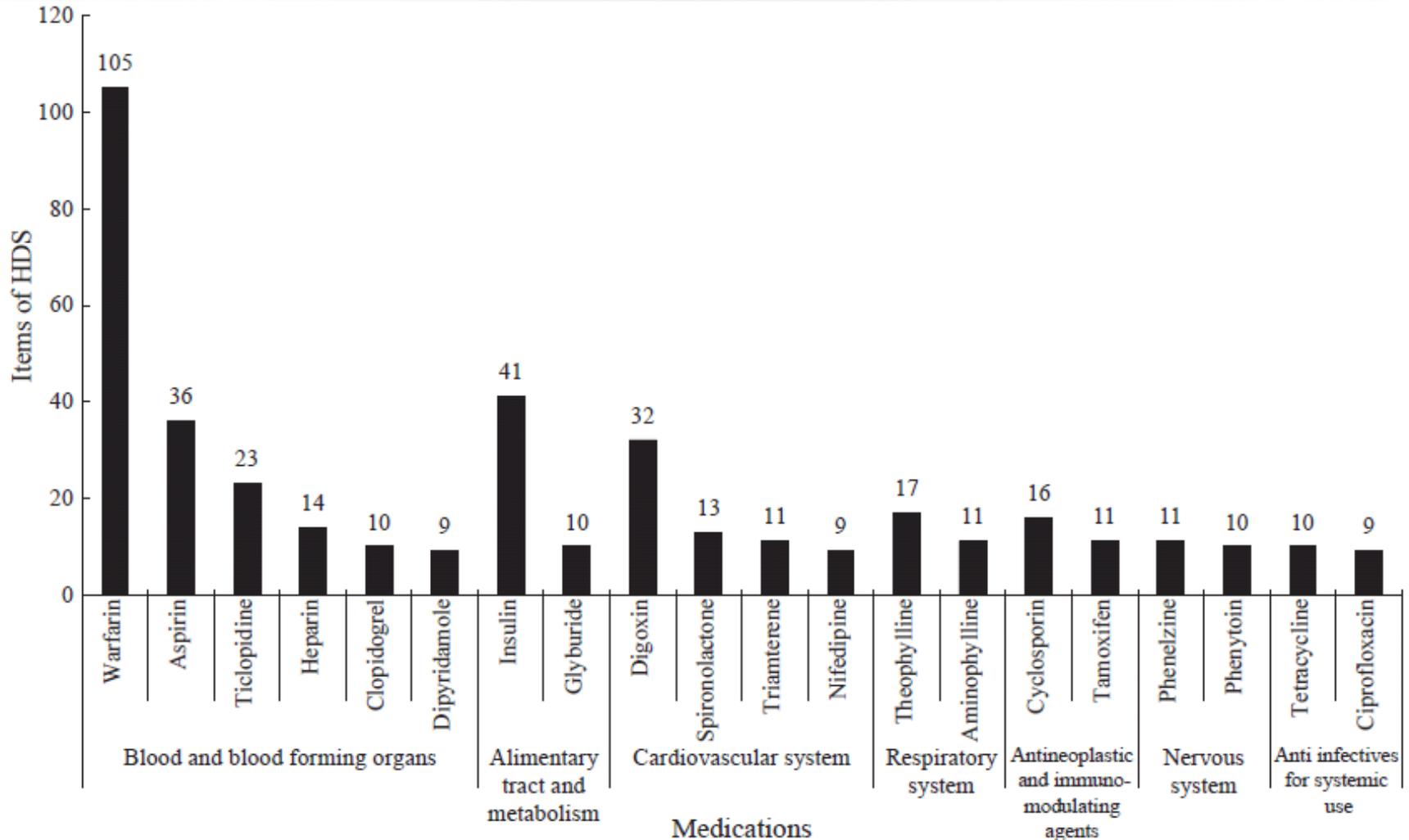
Drugs with potential to alter hepatic metabolism of drugs

Benzodiazepines	Carbamazepine	Calcium channel blockers
Codeine	Phenytoin	Grapefruit juice
Fentanyl	Phenobarbital	Macrolide antibiotics
Hydrocodone	Rifampicin	Non-nucleoside reverse
Oxycodone	St John's Wort	transcriptase inhibitors
Tramadol		Protease inhibitors
Anticancer drugs:		Proton pump inhibitors
cyclophosphamide,		Quinolone antibiotics
ifosfamide		Serotonin specific reuptake inhibitors
paclitaxel, docetaxel		Tricyclic antidepressants
etoposide, vincristine		Valproate

Interações Fármaco/Fármaco (IFF)



Medications with the largest number of interactions with herbs and dietary supplements.



Tsai et al, Int J Clin Pract 2012; 66: 1019-20.

Interações e Polimorfismos

There is clear evidence that **CYP2C19 catalyses a major part of the formation of the active metabolite of clopidogrel**. Other enzymes, CYP3A4 and CYP2C9, contribute to the formation but to a smaller extent.

Larger effect:

CYP2C19 poor metabolisers

Concomitant treatment with fluvoxamine, fluoxetine, moclobemide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacin and possibly chloramphenicol

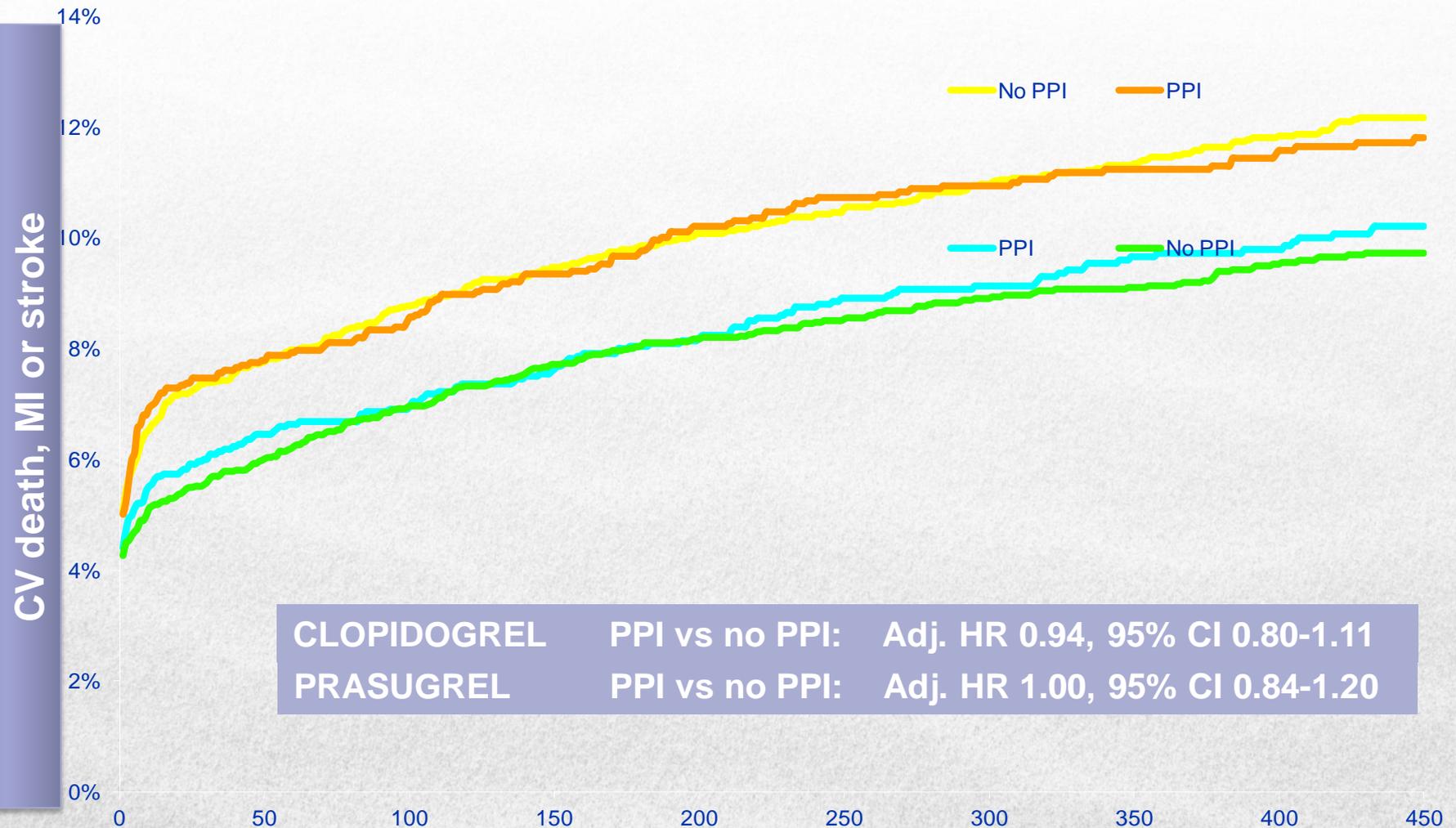
Similar effect:

CYP2C19 intermediate metabolisers (carriers of one “null allele”)

Concomitant treatment with cimetidine, carbamazepine, oxcarbazepine could also give rise to similar interaction effect

- **The enzyme CYP2C19 is subject to genetic polymorphism**
- **Among Caucasians approximately 2-6% of the populations are poor metabolisers (PMs) if assessed by phenotyping.**

Interações e Polimorfismos



CLOPIDOGREL

PPI vs no PPI:

Adj. HR 0.94, 95% CI 0.80-1.11

PRASUGREL

PPI vs no PPI:

Adj. HR 1.00, 95% CI 0.84-1.20

Interações e Polimorfismos

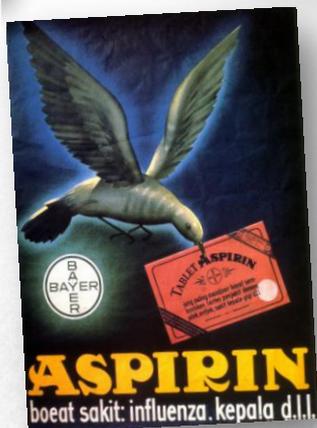
Potencial de inibição do CYP2C19 pelos inibidores da bomba de prótons (PPI)

- Aumento de 38% e 45% com omeprazole e esomeprazole,
- Outros PPIs não apresentam variação
- Esta formação dependente do CYP2C19 representa ca. 20% do metabolismo pelo CYP450 representando 15% do metabolismo total
- O papel do CYP2C19 não pode ser negligenciado na erradicação do *Helicobacter Pullorum*
- O efeito é maior em metabolisadores lentos pelo CYP2C19

Interacções e Polimorfismos: conclusões

- **O número de interacções potenciais de um novo fármaco é de tal modo extenso que, em geral, o seu estudo clínico é sempre incompleto.**
- **Os estudos clínicos são orientados pelos resultados pré-clínicos, sobretudo in vitro**
- **A correcta interpretação do RCM é essencial em polifarmácia, sobretudo nos casos omissos**
- **É necessária uma atenção especial do farmacêutico para o uso de medicamentos não prescritos, medicamentos à base de plantas e suplementos alimentares que os doentes utilizam sem mencionar o seu uso**

clopidogrel



5.2 Propriedades farmacocinéticas

Com doses orais repetidas de 75 mg por dia, o clopidogrel é **rapidamente absorvido**.

Os níveis médios do pico plasmático do clopidogrel inalterado ocorreram aproximadamente **45 minutos** após a administração da dose e **decaem rapidamente**.

A **absorção é de**, pelo menos, **50%**, baseada na excreção urinária dos metabolitos de clopidogrel.

O clopidogrel é um pró-fármaco. O seu metabolismo resulta na formação do **metabolito activo**, um derivado tiólico do clopidogrel.

In vitro esta via metabólica é mediada pelo CYP3A4, **CYP2C19**, CYP1A2 e CYP2B6.

O metabolito tiólico activo, que foi isolado in vitro, liga-se rapidamente e de forma irreversível aos receptores das plaquetas, inibindo assim a agregação plaquetária.

clopidogrel

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos e Idosos

O clopidogrel deve ser administrado sob a forma de uma toma única diária de 75 mg, com ou sem alimentos.

– Farmacogenética

A reduzida metabolização do CYP2C19 está associada com a diminuição da resposta ao clopidogrel. **O regime posológico óptimo para metabolizadores fracos não foi ainda determinado (ver secção 5.2).**

– Doentes pediátricos

A segurança e eficácia do clopidogrel em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas.

– Compromisso da função renal

A experiência terapêutica em doentes com compromisso da função renal **é limitada** (ver secção 4.4).

– Compromisso da função hepática

A experiência terapêutica em doentes com doença hepática moderada, que podem ter diátese hemorrágica, **é limitada** (ver secção 4.4).

clopidogrel

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O uso concomitante de medicamentos que inibem o CYP2C19 deve ser desencorajado. Embora a evidência da inibição do CYP2C19 varie dentro da classe de Inibidores da Bomba de Prótons, os estudos clínicos sugerem uma interação do clopidogrel possivelmente com todas as substâncias desta classe

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

- **Outras terapêuticas concomitantes:**
 - Uma vez que o clopidogrel é metabolizado no seu metabolito activo em parte pelo CYP2C19, o uso de medicamentos que inibem a actividade desta enzima têm um resultado esperado de redução dos níveis do metabolito activo do clopidogrel e uma redução na eficácia clínica. **O uso concomitante de medicamentos que inibem o CYP2C19 deve ser desencorajado** (ver secções 4.4 e 5.2).
 - Os fármacos que inibem o CYP2C19 incluem omeprazol e esomeprazol, fluvoxamina, fluoxetina, moclobemida, voriconazol, fluconazol, ticlopidina, ciprofloxacina, cimetidina, carbamazepina, oxcarbazepina e cloranfenicol

CONCLUSÕES

A Farmacocinética é uma ferramenta fundamental para o Farmacêutico

- **Na identificação de situações de risco para o doente**
- **Nas recomendações de uso do medicamento em**
 - **Idosos, crianças, grávidas**
 - **Insuficientes hepáticos ou renais**
- **Na identificação e processamento de situações com indicação para monitorização (TDM)**
- **Na identificação e processamento de interacções**
- **Na utilização do Resumo de Características do Medicamento para um aconselhamento mais informado e efectivo**



MUITO OBRIGADO