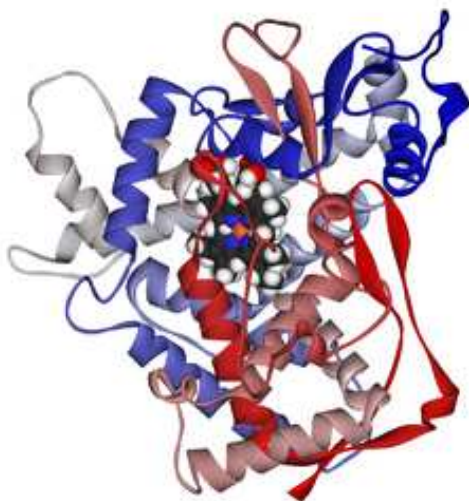
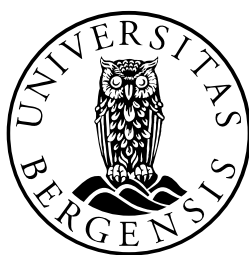


Legemidler og porfyri:
Utvikling av et system for innhenting av
farmakologisk informasjon fra
legemiddelprodusenter



Masteroppgave i farmasi
Marianne Klausen



Senter for farmasi og Institutt for indremedisin
Universitetet i Bergen
2009-2010

Forside: CYP2C9 med hemgruppen synlig i midten. Figur hentet fra The Protein Data Bank (PDB)¹

FORORD

Året på Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) har vært et fantastisk interessant og lærerikt år, særlig fordi fagfeltet "porfyri og legemidler" utgjør et spennende krysningspunkt mellom farmasi og medisin og viser hvordan ulike fagfelt sammen kan bidra for å gi denne spesielle pasientgruppen en god og trygg legemiddelbehandling. I tillegg til at jeg gjennom året har utvidet min farmakologiske kunnskap betydelig, har jeg samtidig lært å benytte denne kunnskapen som et verktøy til å utforske nye og sette spørsmålstejn ved allerede etablerte teorier.

Denne perioden har vært utviklende og motiverende fordi arbeidet som gjøres ved NAPOS har gjort meg bevisst på at farmasøyter har fagkunnskap som for denne, og mange andre pasientgrupper, er svært viktig for sikker og god legemiddelbruk. For dette ønsker jeg å rette en stor takk til min hovedveileder, Atle Brun, som har lagt ned mye tid og arbeid i dette prosjektet og samtidig inkludert meg i faglige diskusjoner både internt på senteret og på den internasjonale arena. Hans dype engasjement for dette fagfeltet er svært inspirerende, og ikke minst motiverende! Også biveileder Reidun Lisbet Skeide Kjome har lagt ned mye tid og arbeid i dette prosjektet og fortjener en stor takk. Hennes gode faglige og praktiske råd, samt våre faglige diskusjoner har vært uvurderlige i arbeidet med denne masteroppgaven. Sammen, har Atle og Reidun gitt meg grundig innsikt i den faglige og praktiske forståelsen av fagfeltet som danner grunnlaget for denne studien. I tillegg ønsker jeg å takke Stig Thunell ved Karolinska Universitetssykehus i Stockholm, som har jobbet intensivt med legemidler og porfyri i mange år og som generøst deler sin kunnskap med alle som måtte ønske det.

Videre vil jeg gjerne takke alle ansatte på NAPOS som har vært behjelpelige med faglige og praktiske problemer og som har gjort den siste fredagen i hver måned en dag å se frem til. Anne-Grete Reikvam fortjener en takk for å ha sørget for nødvendige avbrekk fra intenst arbeid med masteroppgaven. En stor takk rettes også til alle mine kullkamerater og gode venner for all hjelp og motiverende ord gjennom dette året. Sist, men abosutt ikke minst må jeg takke mamma og pappa for sin ubetingede støtte, sine gode råd samt post med proviant for både magen og leselysten.

Bergen 20. mai 2010

FORKORTELSER

FORKORTEELSE	FORKLARING
ADP	ALA-dehydratasemangel porfyri
AIP	Akutt intermitterende porfyri
ALA	5-aminolevulinat
ALAS1/N	5-aminolevulinat syntase1/N – hastighetsbestemmende enzym i hemsyntesen i leveren
ALAS2/E	5-aminolevulinat syntase1/E – hastighetsbestemmende enzym i hemsyntesen i røde blodlegmer
ATC	Anatomisk terapeutisk kjemisk legemiddelregister.
CAR (MB67)	Kjernereseptoren konstitutiv aktiv reseptor
CEP	Kongenital erythropoietisk porfyri/ Güntherporfyri
COPRO	Koproporfinogen
CREB	cAMP-bindende elementprotein
CYP	Cytokrom P450
EMA	European Medicines Agency – Det europeiske legemiddelkontoret.
EPAR	The European Public Assessment Report – vitenskaplig vurdering av et legemiddel etter en evalueringsprosess hos EMA.
EPNET	The european porphyria network
EPP	Erythropoietisk protoporfyri
FC	Ferrochelatase
HCP	Hereditær koproporfyri
IP	Ikke porfyriinogen
MB	Mekanismebasert
MI	Metabolske intermediater
MP	Mulig porfyriinogen
NAPOS	Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer
NP	Not porphyrinogenic (= IP)
P	Porfyriinogen/Porphyrinogenic
PBG	Porfobilinogen
PCN	Pregnenolon 16 α -karbonitril
PCT	Porfyria cutanea tarda

PNP	Probably not porphyrinogenic (= SIP)
PROTO	Protoporphyrinogen
PRP	Probably porphyrinogenic (= SP)
PSP	Possibly porphyrinogenic (= MP)
PV	Porfyria Variegata
PXR (hPAR)	Kjernereseptoren pregnan xenobiotisk reseptor
RXR	Kjernereseptoren retinoid xenobiotisk reseptor.
SIP	Sannsynligvis ikke porfyriogen
SP	Sannsynligvis porfyriogen
SPC	Summary of product characteristics (Preparatomtale)
SXR	Kjernereseptoren steroid xenobiotisk reseptor = PXR.
UPG-D	Uroporfyriogen dekarboksylase
UPG III-S	Uroporfyriogen III kosyntetase

SAMMENDRAG

Akutte porfyrisykdommer er arvelig betingede metabolske sykdommer som forekommer sjeldent. Bruk av vanlige legemidler kan utløse alvorlige, akutte anfall hos pasienter med genetisk disposisjon for akutt porfyri. Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer arbeider kontinuerlig med å avgjøre hvilke legemidler som er trygge og utrygge å bruke hos disse pasientene. Ved slik trygghetsklassifisering er man avhengig av spesifikk farmakologisk informasjon omkring legemiddelets metabolisme. Spesielt legemiddelets evne til å indusere eller irreversibelt hemme visse CYP-isoenzymer har betydning for trygghetsklassifiseringen. Denne informasjonen er ikke alltid tilgjengelig når legemidler skal trygghetsklassifiseres. Formålet med denne studien var å undersøke muligheten for å kunne innhente den manglende farmakologiske informasjonen ved å kontakte legemiddelprodusenter. Førtiåtte legemiddelsubstanser ble klassifisert. Av disse ble de ni legemidlene med klassifikasjonene "mulig porfyrinogen" eller "sannsynlig porfyrinogen" inkludert i studien. Produsenten for det enkelte legemiddelet ble bedt om å fylle ut et produktspesifikt, elektronisk spørreskjema, som ble tilsendt sammen med et henvendelsesskriv samt en kopi av legemiddelets monografi. Korrespondansen med hvert legemiddelfirma ble kontinuerlig loggført. Av ni henvendelser, ble åtte henvendelser besvart med farmakokinetisk informasjon. Tre legemiddelsubstanser fikk endret og to fikk bekreftet sin klassifisering som følge av henvendelsen til produsenten. Tre henvendelser resulterte i uendret klassifisering. To av de åtte henvendelsene resulterte i upublisert informasjon, men data som bekreftet de angitte metabolske opplysningene ble ikke vedlagt. To henvendelser avdekket at den etterspurte informasjonen ikke fantes og for en henvendelse var det ikke mottatt svar ved studiens slutt. Resultatet av denne studien viser at legemiddelprodusentene kan bidra med informasjon som er nyttig i arbeidet med trygghetsklassifisering av legemidler når det gjelder akutt porfyri. Arbeidet som kreves for å innhente informasjonen er overkommelig og kontakt med legemiddelprodusenter ved manglende data bør inkluderes i klassifikasjonsarbeidet. Imidlertid gjenstår følgende utfordringer:

- Spørreskjemaet bør forbedres på enkelte punkter for å redusere risikoen for misforståelser.

- Manglende vedlegg med underbyggende data vedrørende upublisert metabolsk informasjon, begrenser troverdigheten og nytteverdien av den upubliserte informasjonen.
- Produsenten bør tydeligere oppfordres til å lese monografien for å unngå besvarelser med data som allerede er vurdert.
- Utbyttet av å henvende seg til produsent for utdypende farmakologisk informasjon størst ved systematiske revisjoner av legemidler, da det tar relativt lang tid å få svar på henvendelsen.

INNHOLDSFORTEGNELSE

FORORD.....	I
FORKORTELSER.....	II
SAMMENDRAG	IV
1 INNLEDNING	1
1.1 PORFYRI.....	1
1.2 HEMBIOSYNTESEN.....	2
1.3 KLASSIFISERING AV DE ULIKE PORFYRIENE.....	4
1.4 DE AKUTTE PORFYRIENE	6
1.4.1 SYMPTOMOLOGI	8
1.4.2 PATOGENESE	11
1.4.3 DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING	13
1.4.4 UTLØSENDE FAKTORER	14
1.4.4A ENDOGENE FAKTORER.....	14
1.4.4B EKSOGENE FAKTORER	15
1.4.5 SENSITIVITET.....	15
1.4.6 PROFYLAKSE.....	16
1.5 LEGEMIDLER OG AKUTT PORFYRI	17
1.5.1 TRYGGHETSKLASSIFIKASJON AV LEGEMIDLER.....	17
1.5.2 FARMAKOKINETISKE EGENSKAPER SOM KJENNETEGNER PORFYRINOGENE LEGEMIDLER.....	21
1.5.2A INDUKSJON AV CYP450.....	21
1.5.2B INAKTIVERING AV CYP450.....	24
1.6 "THE DRUG DATABASE FOR ACUTE PORPHYRIA".....	26
1.7 FORMÅL MED STUDIEN	27
2.1 VALG AV LEGEMIDDELSUBSTANSER	28
2.2 KLASSIFIKASJONSPROSESSEN	29
2.3 UTARBEIDELSE AV MONOGRAFI.....	31
2.4 FREMGANGSMÅTE FOR HENVENDELSE TIL LEGEMIDDELINDUSTRIEN	33
2.4.1 HENVENDELSESSKRIV	33
2.4.2 SPØRRESKJEMA	33
2.5 DATAHÅNDBLING	34
3 RESULTATER	35
4 DISKUSJON	47
4.1 VALG AV LEGEMIDDELSUBSTANSER	47
4.3 HENVENDELSE TIL INDUSTRIEN.....	53
4.3.1 UTARBEIDELSE AV HENVENDELSESSKRIV	54
4.3.2 SPØRRESKJEMA	54
4.3.3 MONOGRAFIENE	57
4.4 NYTTEVERDIEN AV UTFYLLENDE OPPLYSNINGER FRA LEGEMIDDELINDUSTRIEN.....	58
KONKLUSJON.....	63
REFERANSELISTE.....	64
VEDLEGG	68

1 INNLEDNING

1.1 PORFYRI

Porfyri er en heterogen gruppe av arvelige metabolske sykdommer som er relativt sjeldne både i Norge og på verdensbasis. Syv ulike former for porfyri er karakterisert (Se Figur 1.2). Porfyrisykdom forekommer på tvers av ulike etniske grupper med en prevalens på verdensbasis som varierer fra 0,5 - 10 per 100 000² avhengig av hvilket land og hvilken form for porfyri det er snakk om. Besværet ved disse sykdommene skyldes en opphoping av forstadiene til heme: porfyriner og hemeforløpere.

Hembiosyntesen katalyseres av åtte ulike enzymer. Hver porfyrisykdom representerer en defekt i et av de syv siste enzymene i hembiosyntesen.² Enzymet som er defekt har redusert aktivitet og danner en flaskehals i hemeproduksjonen hos pasienten som er bærer av denne arvelige enzymdefekten. Konsekvensen er at porfyrinene og hemforløperene som forutgår det defekte enzymet akkumuleres dersom hemsyntesen øker ut over det normale. Porfyrinene og forløperne skilles da ut i urin og/eller fæces. Porfyrisykdom arves som regel autosomt dominant, men enkelte typer porfyri kan også ha autosomal resisivt eller et mer kompliserte arvemønster (Tabell 1.3.1).²⁻⁴

Symptomene på porfyri varierer avhengig av hvilke porfyriner og forløpere som akkumuleres og dermed avhengig av hvilket enzym i hembiosyntesen som er defekt. Defekt i enkelte av enzymene vil gi kutane symptomer i form av lysømfintlighet, blemmer og sår på lyseksponert hud, men ved fire av porfyrisykdommene medfører enzymdefekten alvorlige anfall av akutte symptomer. Eksempler på akutte symptomer er sterke magesmerter, mentale forstyrrelser og nevropati. Fellesbetegnelsen for disse porfyrisykdommene er "Akutte porfyrier". Helt ordinære legemidler er en vanlig utløsende faktor for akutte anfall. Den mest vanlige akutte porfyrisykdommen, både i Norge og i resten av Skandinavia, er akutt intermitterende porfyri (AIP) som har en prevalens i Europa på 1-2 per 100 000.⁵ Til sammenligning har Sverige den høyeste prevalensen av AIP på verdensbasis. Den nordsvenske kommunen Arjeplog har en beregnet prevalens på hele 2000 per 100 000 innbyggere.⁶ Svensker herfra utvandret til Norge til det området som i dag

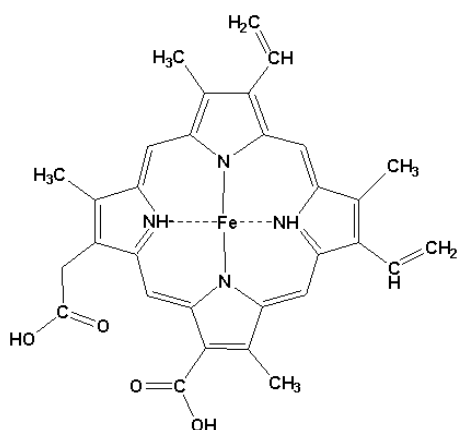
utgjør Saltdal kommune i Nordland. Som følge av dette er prevalensen av AIP forholdsvis høy også i Saltdal: 600 per 100 000 innbyggere.⁷

Norge har et nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) som holder til på Haukeland Universitetssykehus i Bergen og arbeider for bedret diagnostikk, behandling og forebyggende behandling hos pasienter med porfyri. I 2002 etablerte NAPOS verdens første porfyriregister; Nasjonalt Porfyriregister. NAPOS samarbeider tett med pasientforeningene Norsk porfyriforening og Porfyriforeningen i Nordland og arrangerer årlig pasientkurs for alle porfyripasienter i Norge. NAPOS er ledende i Europa når det gjelder porfyri og legemidler. NAPOS har ansvar for oppbyggingen og driften av "The Drug Database for Acute Porphyria" og arbeider kontinuerlig med å klassifisere legemidler til denne legemiddeldatabasen.

Akutt porfyri skyldes en enzymdefekt i hembiosyntesen. Neste avsnitt tar nærmere for seg denne synteseveien for å forklare bakgrunner for hvorfor faktorer som legemidler kan utløse symptomer hos pasienter med disposisjon for en akutt porfyri.

1.2 HEMBIOSYNTESSEN

Hem har en intens rød farge og er en prostetisk gruppe der jern er inkorporert i en heterosyklisk ring som kalles et porfyrin (Se Figur 1.1). Porfyriner og porfyrinogener



Figur 1.1: Tetrapyrrolen hem.
Figur hentet fra: <http://www.aw-bc.com/mathews/ch07/heme.htm>

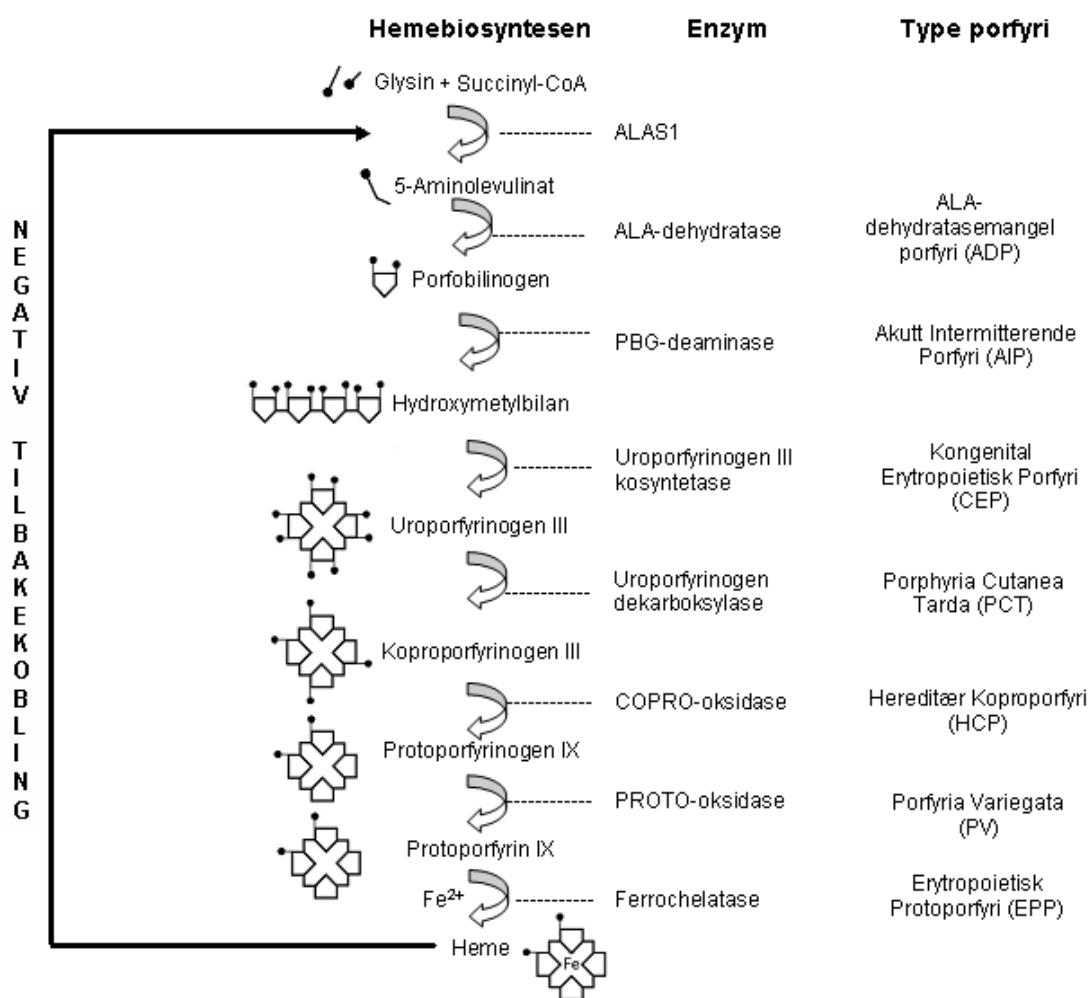
er sykliske tetrapyrroler. Metabolittene som dannes i hembiosyntesen er reduserte former for porfyriner – porfyrinogener.² Disse oksideres raskt ved hjelp av oksygen til porfyriner, som er de mest vanlige formene for sykliske tetrapyrroler i naturen.² Som andre tetrapyrroler består hem av fire sammenkoblede pyrrolringer (se Figur 1.1).⁸⁻⁹

Proteiner som har hem som sin prostetiske gruppe kalles hemoproteiner. Disse metallproteinene forekommer overalt i kroppen. Eksempler på

reaksjoner der hemoproteinene inngår er oksygenbinding- og transport (som hemoglobin og myoglobin), spalting av hydrogenperoxid (som katalase) og

multifunksjonelle oksidasjonsreaksjoner (som cytokrom P450). Dette illustrerer den viktige rollen hem spiller i mange av kroppens mest fundamentale reaksjonsveier. De enzymatiske trinnene i hembiosyntesen, samt intermediatene som dannes er illustrert i Figur 1.2. I eukaryote celler foregår det første trinnet og de tre siste enzymatiske trinnene i mitokondriene. De resterende trinnene foregår i cytosol.^{2, 10}

Uroporfyrinogen III er det første porfyrinet som dannes i synteseveien og metabolittene før dette omtales som porfyrinforløpere. I siste trinn inkorporerer ferrochelatase Fe^{2+} i protoporfyrin IX og danner hem.^{2, 8-10}



Figur 1.2: Hembiosyntesen, metabolittene og enzymene som inngår. Navnet på de ulike porfyrisykdommene er plassert til høyre for det enzymet pasienten har en arvelig enzymdefekt i. ALAS = 5-aminolevulinat syntase, ALA = 5-aminolevulinat, PBG = Porfobilinogen, COPRO = Koproporfinogen, PROTO = Protoporphyrinogen. Figur utarbeidet fra Bottomely SS et al.

Enzymene i hembiosyntesen har en høyst vevsspesifikk regulering. To ulike gener koder for to ulike og vevsspesifikke ALAS-isoenzym: ALAS1 og ALAS2. ALAS1-genet (ALAS-N-genet) uttrykkes i alle vev og kalles "the housekeeping ALAS1-gene" fordi enzymet ALAS1 utgjør det hastighetsbestemmende, og dermed avgjørende trinnet i hembiosyntesen i de fleste vev i kroppen, inkludert leveren.² ALAS1-aktiviteten reguleres blant annet ved negativ tilbakekobling fra sluttproduktet hem via en intracellulær "hempool" i hepatocytene (Se Figur 1.2).¹¹⁻¹² ALAS2-genet (ALAS-E-genet) uttrykkes bare i røde blodlegmer der hemsyntesen kun er aktiv under differensiering av erytrocytter.¹³ Tilgang på jern utgjør det hastighetsbestemmende trinnet og ALAS2 reguleres ikke av hem.¹² Aktiviteten til ALAS1, og dermed aktiviteten i hembiosyntesen, kan påvirkes ved å påvirke mengden hem i hepatocytene. I tillegg kan faktorer som påvirker ALAS1 direkte øke eller minke aktiviteten i hembiosyntesen. Legemidler kan øke hembiosyntesen via begge disse mekanismene (se avsnitt 1.5).

1.3 KLASSIFISERING AV DE ULIKE PORFYRIENE

Hos pasienter med anlegg for porfyri er det mutasjoner i genene som koder for enzymene i hembiosyntesen. Prevalensen av de ulike mutasjonene varierer. Mutasjonene medfører en nedsatt enzymaktivitet. Fordi pasienten også arver et normalt allel er dette tilstrekkelig til å opprettholde hembiosyntesen under normale omstendigheter. Enzymdefekten medfører at ved spesielle omstendigheter, vil de toksiske forløperne til hem (porfyrinene og porfyrinforløperne) akkumulere. Hvilke forløpere som akkumulerer, avhenger av hvilket enzym i biosynteseveien som er defekt. Dette gir utslag i de ulike biokjemiske og kliniske trekkene for de ulike porfyriene (se Tabell 1.1).¹⁴ De ulike porfyriene kan klassifiseres på ulike måter, de to vanligste vil bli beskrevet her.

Den arvelige enzymdefekten hos porfyripasienter forårsaker en biosyntetisk blokkade i hembiosyntesen dersom aktiviteten til ALAS1 øker utover det normale. Blokkaden kommer hovedsakelig til uttrykk i lever eller benmarg, der størsteparten av hemproduksjonen i kroppen foregår.¹⁵ Dette danner grunnlaget for klassifisering av porfyriene som enten *erytroide* eller *hepatiske*, avhengig av i hvilket primærorgan

overproduksjonen av porfyrinene og deres forløpere forekommer.^{2, 14, 16} De erytroide porfyriene er kongenital erythropoietisk porfyri (CEP/Güntherporfyri) og erythropoietisk protoporfyri (EPP) som medfører akkumulasjon av metabolske intermediater primært i erytroide celler. De resterende porfyrisykdommene klassifiseres som hepatiske og ved økt hemproduksjon vil akkumulasjonen av porfyriner og porfyrinforløpere primært foregå i leveren.

En mer anvendelig klassifikasjon tar utgangspunkt i symptomene som karakteriserer de ulike porfyriene.¹⁵ Denne klassifikasjonen vil bli benyttet videre i oppgaven. De to erytroide porfyriene og den hepatiske porphyria cutanea tarda (PCT) karakteriseres alle ved ulik grad av kutan fotosensitivitet, for eksempel blemmer/sår på soleksponert hud eller unormalt lett "solforbrenning" av huden. Den økte lysømfintiligheten skyldes at de akkumulerte porfyrinene samler seg i plasma og i huden.² Porfyrinene er fototoksiske, det vil si de produserer frie radikaler ved absorpsjon av ultrafiolett lys som har en bølgelengde på rundt 400 nm.¹⁷ Dette resulterer i skader på soleksponert hud og følgelig klassifiseres disse som *kutane porfyrier*.¹⁰ Kun metabolittene som dannes etter PBG-deaminasetrinnet (3. trinnet i hembiosynteseveien) har slike unike lysabsorberende egenskaper som forårsaker kutane symptomer.

Akutt intermitterende porfyri (AIP), den svært sjeldne 5-aminolaevulinat-dehydratasemangel porfyri (ADP), hereditær koproporfyri (HCP) og porphyria variegata (PV) klassifiseres alle som *akutte porfyrier* fordi de karakteriseres av intermitterende akutte anfall med autonomisk nevropati, perifer motornevropati og forstyrrelser i CNS.^{2, 16, 18} HCP og PV skiller seg ut ved at kutan fotosensitivitet akkompagnerer de akutte symptomene (Tabell 1.1) fordi porfyriner og porfyrinforløper akkumuleres. Videre vil fokuset være på de akutte porfyriene.

PORFYRISYKDOM	ARVEGANG	GENERELL KLASIFISERING	SYMPTOMER
ALA-dehydratasemangel porfyri (ADP)	Autosomal recessiv	Hepatisk porfyri	Akutte
Akutt intermitterende porfyri (AIP)	Autosomal dominant	Hepatisk porfyri	Akutte
Hereditær koproporfyri (HC)	Autosomal dominant	Hepatisk porfyri	Akutte + kutane
Porphyria Variegata (PV)	Autosomal dominant	Hepatisk porfyri	Akutte + kutane
Kongenital erythropoetisk porfyri (CEP)	Autosomal recessiv	Erytroid porfyri	Kutane
Porphyria cutanea tarda (PCT)	Autosomal dominant eller ervervet	Hepatisk porfyri	Kutane
Erythropoietisk protoporfyrin (EPP)	Autosomal dominant	Erytroid porfyri	Kutane

Tabell 1.1: Arvegang og klassifisering av de ulike porfyrisykdommene.

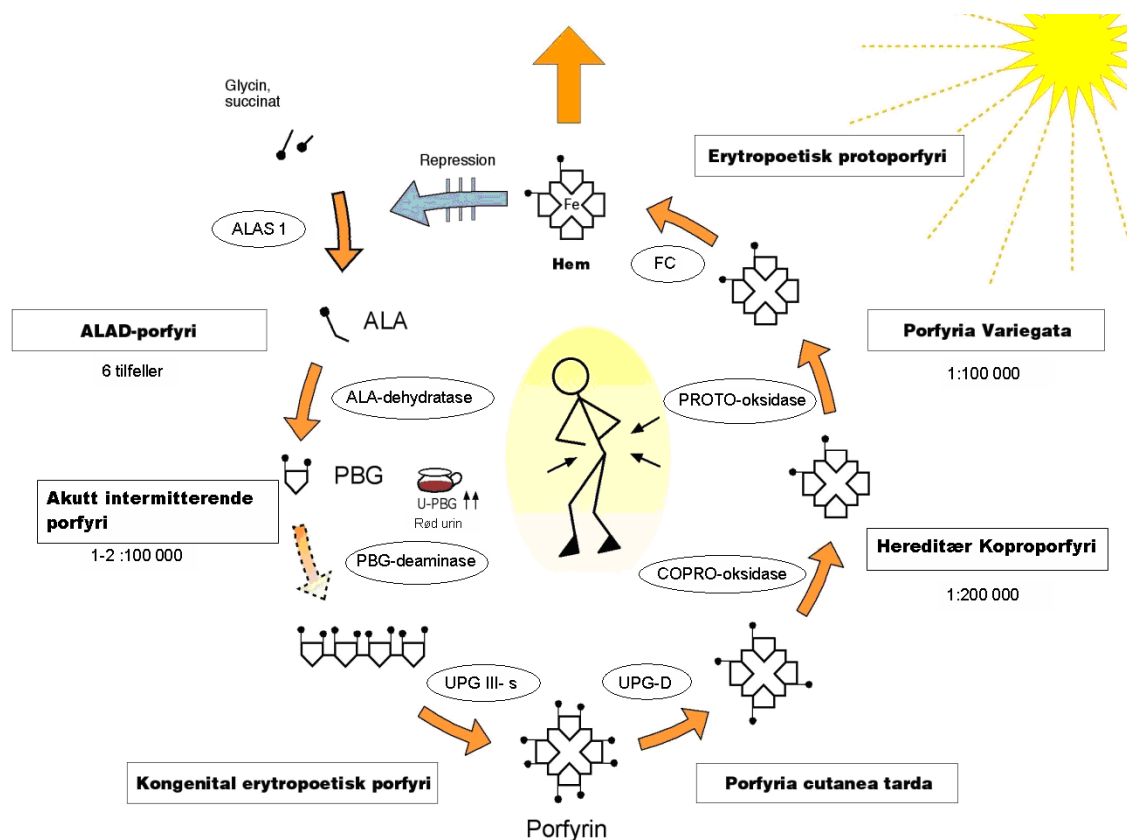
1.4 DE AKUTTE PORFYRIENE

De tre autosomale dominante porfyrisykdommene: akutt intermitterende porfyri (AIP), porphyria variegata (PV) og hereditær koproporfyri (HCP) utgjør sammen med den sjeldne autosomalt recessive 5-aminolaevulinat- dehydratasemangel porfyri (ADP) de akutte porfyriene.¹⁸ De akutte porfyriene karakteriseres av alvorlige anfall med neurologisk og psykiatrisk sykdom og navnet gjenspeiler hvordan disse symptomene opptrer; nemlig intermitterende, brått og ofte uten advarsel.¹⁵ De akutte porfyriene kalles også for de induserbare porfyriene fordi anfallene vanligvis utløses på grunn av endogene eller eksogene faktorer som påvirker hembiosyntesen.¹⁵ Dersom ALAS1 induseres ut over det normale, vil det defekte enzymet utgjøre en flaskehals i synteseveien med påfølgende akkumulasjon av metabolittene som forutgår det defekte enzymet i synteseveien. Enkelte av disse metabolittene er nevrotoksiske og assosieres med de neurologiske symptomene som karakteriserer de akutte

porfyriene. De fire akutte porfyriene deler nærmest identisk symptomologi når det gjelder de akutte symptomene, og diagnostikken, behandlingen og utløsende faktorer for de fire porfyriene grunner i samme prinsipp. Videre følger det en gjennomgang de fire akutte porfyriene sett under ett. Fokuset vil være på den mest vanlige og den mest alvorlige akutte porfyrisykdommen: Akutt intermitterende porfyri (AIP).

Personer med AIP, HCP og PV har en arvelig defekt i henholdsvis det tredje, sjette og syvende enzymet i hembiosyntesen (Se Figur 1.3). Følgelig vil ulike metabolitter og hemforløpere akkumuleres ved økt aktivitet i hembiosyntesen ved de ulike porfyriene. Dette er årsaken til at pasienter med PV og HCP også kan oppleve kutane symptomer i tillegg til akutte anfallene. Hos pasienter med en akutt porfyri vil som regel enzymaktiviteten være redusert til omtrent 50% av normal aktivitet.¹⁵

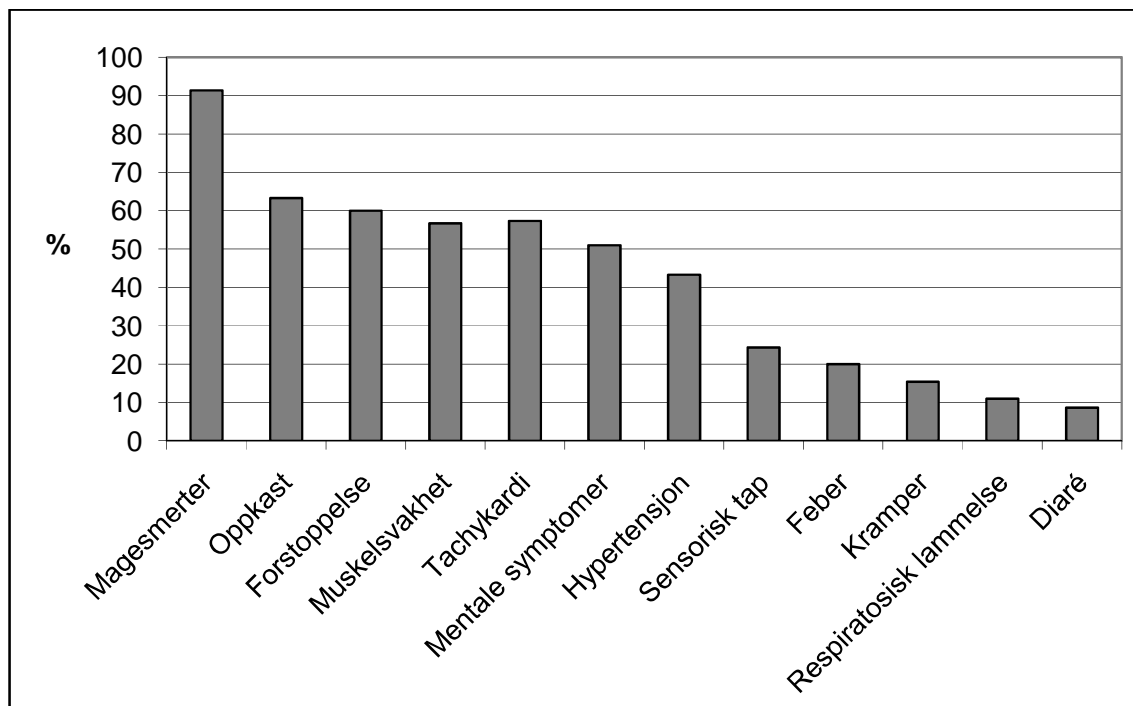
PV er omtrent halvparten så vanlig som AIP i de fleste europeiske land.¹⁹ Sør-Afrika har på grunn av en founder effekt en insidens på 3 per 1000 hvite innbygger.² ADP er en autosomal resessiv sykdom som skyldes en homozygot defekt i det andre enzymet i hembiosyntesen: ALA-dehydratase (se Figur 1.3).² Svært få pasienter har denne formen for arvelig porfyri; kun seks tilfeller er rapport på verdensbasis per dags dato.^{2, 10} Dersom en ser bort fra ADP, er HCP den mest sjeldne av de akutte porfyriene.¹⁹⁻²⁰



Figur 1.3: Hembiosyntesen med oversikt over enzymer, metabolitter og de ulike porfyrisykdommene. ALAS1 = 5-aminolevulinat syntase 1, ALA-dehydratase = aminolevulinat dehydratase, PBG-deaminase = porfobilinogen deaminase, UPG III-S = Uroporfyrinogen III ksyntetase, UPG-D = Uroporfyrinogen dekarboksylase, COPRO-oxidase = koproporfyrinogen oksidase, PROTO-oxidase = protoporfyriinogen oksidase, FC = Ferrochelatase. ALA=5-aminolevulinat, PBG = porfobilinogen. Utarbeidet fra annen figur med tillatelse fra Stig Thunell.

1.4.1 SYMPTOMOLOGI

Et akutt anfall forløper ulikt fra pasient til pasient. Anfallet kan ha en varighet på alt fra noen dager og opptil flere måneder. Mellom anfallet opplever pasientene symptomfrie perioder. Antall anfall varierer fra så få som ett anfall i løpet av livet og opptil 12 anfall per år. Personer med genetisk disposisjon for AIP opplever sjeldent akutte anfall før puberteten.¹⁸ Akutte anfall opptrer hyppigst hos pasienter mellom 20 og 40 år og opptrer hyppigere hos kvinner enn hos menn.^{2, 18} Tre store studier har undersøkt hvilke symptomer pasienter med AIP opplever ved akutte anfall.²¹⁻²³ Til sammen omfatter studiene 417 pasienter. Funnene fra alle tre studiene er her sammenfattet og illustrert i Figur 1.4.



Figur 1.4: Akutte symptomer og tegn ved akutt porfyrianfall.

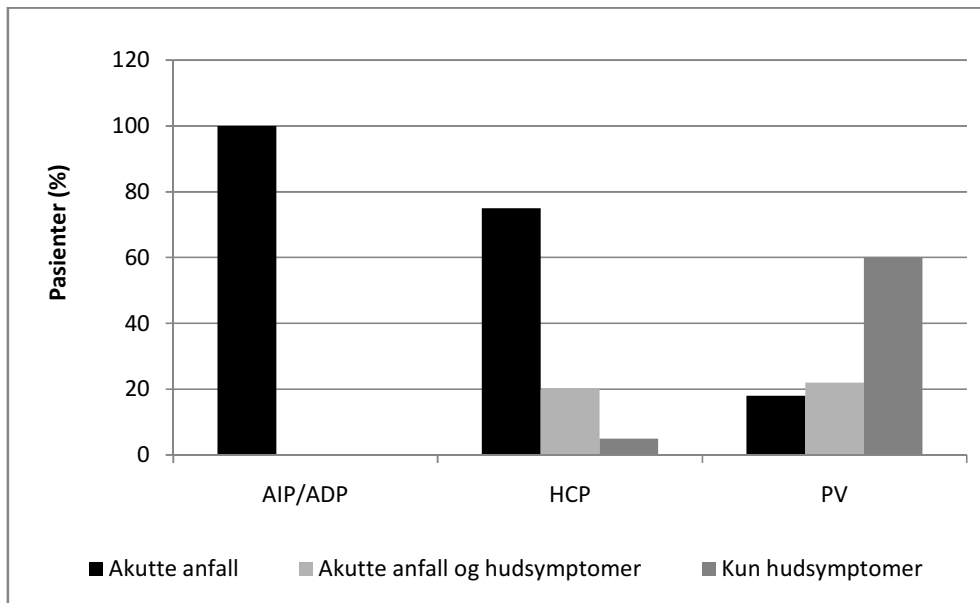
Slik Figuren illustrerer, opplever de alle fleste pasientene svært sterke magesmerter, som vanligvis er det første symptomet på et anfall. Smertene er konstante og oppleves ofte som så sterke at de betegnes "som uutholdelige". Smertene kan være generelle i hele mageregionen eller de kan være lokalisert.² Ofte kreves det store mengder opiat for å kontrollere disse.¹⁸ Gjennom historien har disse uspesifikke magesmertene medført nødvendige laparotomier hos mange porfyri pasienter. Sammen med barbituratene som følger anestesi førte slike operasjoner til livstruende forverring av en allerede akutt porfyri.¹⁵ Med magesmertene følger ofte alvorlig forstoppelse, oppkast og intermitterende smerter i bryst, rygg og lår.² Økt sympatisk aktivitet fører ofte til tachycardi og hypertensjon, og mer sjeldent til feber, svetting, urolighet og tremor.² I svært sjeldne tilfeller fører hypersekresjon av katekolaminer til plutselig død.

Motorisk neuropati er ikke uvanlig i sammenheng med anfall, og kan minne om Guillain-Barré syndrom.^{2, 18} I svært alvorlige tilfeller kan lammelser og respiratorisk svikt med påfølgende død inntre.² Tjue til tretti prosent av pasienter med AIP opplever affeksjon i sentralnervesystemet med mentale forstyrrelser som angst, desorientering, urolighet, forvirring, insomnia, paranoia og depresjon ved akutte

anfall.^{2, 15, 19} I enkelte tilfeller kan symptomene, særlig angst og depresjon, forbli kroniske. Enkelte pasienter opplever alvorlige mentale forstyrrelser i form av hallusinasjoner, psykose og voldelig oppførsel og stemples som hysteriske. Diagnosen porfyri kan da overses, noe som ofte fører til medisinerings med porfyrinogene legemidler, med påfølgende forverring av det akutte anfallet og dermed også en forverring av de psykiatriske symptomene. En studie som ble utført i 1985 viser at det er signifikant flere tilfeller av AIP blant psykiatriske pasienter sammenlignet med den generelle befolkningen.²⁴ Dette bekrefter mistanken om at mange pasienter er innlagt på psykiatriske institusjoner i lang tid før en oppdager at den egentlige diagnosen er porfyri. Kramper kan oppstå under anfall og i noen svært få tilfeller er epilepsi hovedsymptomet ved et akutt anfall. Slik som med de mentale forstyrrelsene nevnt over, kan det da være svært vanskelig å skille mellom porfyri og idiopatisk epilepsi. Standardlegemidlene til behandling av krampeanfallet og epileptiske anfall er i seg selv porfyrinogene og vil kunne gi en ytterligere forverring av anfallet.²

De akutte anfalletene ved PV og HCP er identiske som ved AIP med samme akutte symptomer.² Imidlertid opptrer de akutte anfalletene vanligvis ikke så ofte som ved AIP og er ofte mindre alvorlige.¹⁵ I større grad enn ved AIP kan anfalletene spores tilbake til en konkret årsak, for eksempel inntak av et porfyrinogent legemiddel. Likevel er det viktig å merke seg at alvorlig neuropati som for eksempel tetraplegia og lammelse i respirasjonsorganene kan forekomme også hos pasienter med PV og HCP.²

Hudmanifestasjoner forekommer aldri ved AIP men kan være det eneste kliniske trekket ved PV og HCP.¹⁹ De kutane symptomene ved disse to porfyrisykdommene er nærmest identiske.^{2, 15} Det dannes hudlesjoner ved lyseksponering som typisk er mer kroniske hos pasienter med PV enn hos pasienter med HCP.² Ved en mekanisk påkjenning på soleksponert hud vil epidermis skilles fra dermis og danne byller og erosjoner på huden hos pasientene.¹⁵ Også hirsutisme og hyperpigmentering i ansiktet kan forekomme.¹⁵ Pasienter med PV eller HCP kan altså oppleve akutte eller kutane symptomer alene eller i kombinasjon. Akutte symptomer alene er mye vanligere hos pasienter med HCP enn hos pasienter med PV.¹⁴ Seksti prosent av pasientene med PV opplever kun kutane symptomer, mens 5% av pasienter med HCP gjør det samme.¹⁹ Se oversikt i Figur 1.5.



Figur 1.5: Sammenligning av symptomologien til de akutte porfyriene. Utarbeidet fra Puy H. et al.

1.4.2 PATOGENESE

Hembiosyntesen reguleres av sluttproduktet hem. Dersom den intracellulære hemkonsentrasjonen er lav, induseres det første og hastighetsbestemmende enzymet i hembiosyntesen, ALAS1, til økt aktivitet. ALAS1 kan også påvirkes direkte til økt aktivitet. Dersom ALAS1 induseres hos en pasient med AIP vil ikke PBG-deaminase kunne håndtere økningen i hembiosyntesen, og blir nå det nye hastighetsbestemmende enzymet i synteseveien. Forløperne til porfyrinene; 5-aminolevulinat (ALA) og porfobilinogen (PBG), forutgår PBG-deaminase i synteseveien. ALA og PBG vil i en slik situasjon akkumuleres og det er akkumulasjonen av disse som assosieres med de karakteristiske neurologiske symptomene til de akutte porfyriene.

Alle symptomene ved et akutt anfall kan koples mot en neurologisk dysfunksjon.^{15, 19} Den ledende hypotesen er at ALA eller andre metabolitter som blir overprodusert i leveren til disse pasientene er nevrotoksiske.²⁵ En bekreftelse på dette er at pasienter som har fått levertransplantasjon, og dermed har normal enzymaktivitet i leveren, har blitt kvitt sin porfyri fullstendig.²⁶ Studier på dyr indikerer videre at det er ALA som hovedsakelig er nevrotoksisk.¹⁵ ALA kan endre nervestrukturer, fungere

som en agonist for γ -aminobutyrtsyre (GABA) reseptorer, hemme frigjøring av neurotransmittere ved nevro-muskulære synapser og ryggradssynapser, samt destruere nerve- og gliaceller i kultur. Pasienter med alvorlig ALA-dehydrataseaktivitet og pasienter med arvelig tyrosinemi skiller ut store mengder ALA, men ikke PBG. Disse har lignende nevrologiske symptomer som pasienter med AIP, noe som ytterligere styrker teorien om at det er ALA som er årsaken til de nevrologiske symptomene ved AIP og de andre akutte porfyriene.¹⁵

Ved HCP og PV vil enzymedefekten medføre en akkumulasjon av henholdsvis koproporfyrinogen III og protoporfyrinogen IX (se Figur 1.2).² De akutte symptomene i PV og HCP skyldes at PBG-deaminase hemmes av koproporfyrinogen III og protoporfyrinogen IX.¹⁵ Ved økt behov for hem og/eller induksjon av ALAS1 av endogene og eksogene faktorer blir dermed PBG-deaminase også her det hastighetsbestemmende enzymet med påfølgende akkumulasjon av PBG og ALA. Denne akkumulasjonen skaper de nevrologiske symptomene, akkurat som ved AIP. Patogenesen illustrerer at pasienter med en genetisk disposisjon for AIP, HCP eller PV vil kunne få akutte anfall ved administrasjon av legemidler som induserer ALAS1 direkte eller indirekte ved å øke behovet for hemsyntese.

Lysømfintligheten ved HCP og PV skyldes akkumulasjon av henholdsvis koproporfyrinogen III og protoporfyrinogen IX som under et akutt anfall slippes ut i plasma og danner toksiske stoffer ved lyseksponering.¹⁵ Pasienter som opplever en kombinasjon av akutte og kutane symptomer, vil oftest oppleve at de kutane symptomene forekommer i forbindelse med et akutt anfall.¹⁵ Dette skyldes akkumulasjon av koproporfyrinogen III og protoporfyrinogen IX. Porfyrinene transporteres effektivt fra hepatocytene til gallen eller plasma ved økt syntese og akkumuleres derfor ikke i leveren slik PBG og ALA gjør. Under et anfall vil plasmanivåene av koproporfyrinogen III og protoporfyrinogen IX bli tilstrekkelig høye til å utløse kutane symptomer ved soleksponering.

1.4.3 DIAGNOSTIKK OG BEHANDLING

Symptomene ved akutt porfyri er alvorlige, men uspesifikke og sykdommen kan derfor lett forveksles med andre diagnoser. Det er derfor umulig å sette en porfyridiagnose basert på symptomene alene. Diagnostikken baserer seg på en kombinasjon av klinikk og positiv familieanamnese, biokjemiske analyser og genetisk testing.²⁷ Den biokjemiske analysen er nøkkelen til diagnose og er i tillegg et viktig verktøy i håndtering av sykdommen.

Alle de akutte porfyriene vil ha identiske akutte symptomer. Derfor er kvalitative og kvantitative tester av biologisk materiale etter porfyriener og forløpere eneste måte å sette en sikker og spesifikk porfyridiagnose. Undersøkelse av urin for økte verdier av PBG er førstelinje diagnostisk test ved mistanke om et akutt anfall.¹⁹ Under akutte porfyrieanfall vil pasienten bestandig ha økt utskillelse av ALA og i større grad PBG i urinen.^{2, 15-16} Urinens farge vil kunne gi et klart diagnostisk hint. Dersom urin fra symptomatiske pasienter står over tid, vil den bli dyp rød. Mellom anfall kan pasientene ha normale verdier av både PBG og ALA i urinen. Prøver som tas i diagnostisk øyemed må derfor analyseres senest innen 2 uker etter anfall. I tilfeller der det er kjent porfyri i familien er det mulig å identifisere mutasjonen og videre teste familiemedlemmer for denne. Familiemedlemmene som viser seg å ha arvet mutasjonen kan så ta forhåndsregler for å unngå anfall.

For alle de akutte porfyriene gjelder de samme behandlingsprinsipper.² Et akutt anfall er svært alvorlig og krever ofte sykehusinnleggelse for å sikre rask og effektiv behandling i tillegg til at det er vanskelig å forutse utfallet.^{15-16, 18} En til to prosent av akutte anfall har dødelig utfall som følge av respirasjonssvikt.¹⁶ Samtidig er det viktig å ekskludere andre diagnoser.¹⁵ Et viktig punkt i behandlingsplanen er å fjerne alle mulige utløsende faktorer, for eksempel å seponere alle potensielt porfyrinogene legemidler.^{15-16, 18} Glukoseinfusjon brukes for å dempe symptomene via PGC-1 α . PGC-1 α er en transkripsjonskoaktivator som øker uttrykket av ALAS1 genet i leveren. Glukose hemmer uttrykket av PGC-1 α ved å øke insulinsekresjonen.²⁸ Tilførsel av glukose vil følgelig føre til redusert ALAS1 aktivitet og dermed redusert

akkumulasjon av PBG og ALA. En studie viser at insulin og glukose i kombinasjon gir en større reduksjon i ALAS-1 aktivitet, enn insulin eller glukose alene.²⁸ På bakgrunn av dette får pasienter med akutte anfall av porfyri både glukose og insulin ved innleggelse på Haukeland Universitetssykehus. Dersom glukosetilførsel ikke gir respons, tilstanden forverrer seg eller pasienten får neurologiske symptomer anbefales tilførsel av humant hemin (Normosang[®]) sammen med glukose.²⁹ Hemintilførsel reduserer ALAS1-aktivitet ved negativ tilbakekobling (se Figur 1.2).³⁰ Urinutskillelsen av ALA og PBG reduseres raskt og de kliniske symptomene hos pasienten bedrer seg innen 48 timer etter behandlingsoppstart.¹⁵

I tillegg kreves det som regel symptomatisk behandling. Sterke magesmerter krever lindring med sterke smertestillende, ofte morfin som er et trygt analgetika for porfyripasienter.^{7, 15-16} Ellers lindres oppkast og kvalme med fentiaziner.⁷ Tachycardi og hypertensjon behandles med en uselektiv betablokker; propranolol eller alpha- og betablokkeren labetalol.^{7, 16} For kutane symptomer er beskyttelse mot lys den eneste effektive behandlingen.¹⁵

1.4.4 UTLØSENDE FAKTORER

Akutte anfall kan utløses av endogene og eksogene faktorer som enten direkte inducerer ALAS1, eller som øker behovet for hemesyntese i leveren.^{2, 5, 25}

1.4.4A ENDOGENE FAKTORER

Endokrine faktorer spiller en stor og viktig rolle i å utløse akutte anfall.² Dette illustreres ved det faktum at akutte anfall sjeldent opptrer før puberteten, og kvinner opplever færre og mindre alvorlige anfall etter menopausen.² Anfall er mer vanlig hos kvinner, typisk i lutealfasen av menstruasjonssyklusen når progesteronnivåene er høye.^{2, 18} Progesteron øker hemesyntesen ved å inducere ALAS1 og øker samtidig hembehovet ved å inducere hemoproteinene cytokrom P450 i leveren. Svangerskap øker risikoen for anfall på grunn av svært høye nivåer av steroidhormoner i denne perioden, men med tett oppfølging og forhåndsregler forløper de aller fleste svangerskap uten komplikasjoner.^{2, 7}

1.4.4B EKSOGENE FAKTORER

En viktig anfallsutløsende faktor er faste.² Under faste øker sekresjonen av glukagon og et cAMP-bindende elementprotein (CREB).²⁸ CREB kan indukere ALAS1 direkte, men indukerer i tillegg PGC-1 α sammen med glukagon.²⁸ PGC-1 α indukerer ALAS1.²⁸ I tillegg vil faste trigge hem oksygenase som bryter ned hem til biliverdin. Via disse mekanismene kan faste føre til økt hemebiosyntese som kan medføre et akutt anfall. Hos mange pasienter er alkohol en vanlig utløsende faktor.³¹ Det er vist at alkohol indukerer ALAS1, men mekanismen for dette er ikke helt klarlagt.³¹ Andre stressfaktorer som infeksjoner, kirurgi samt fysisk og psykisk stress kan også utløse akutte anfall¹⁸ ved å indukere ALAS1 og/eller cytochrom P450. Legemidler er en svært vanlig utløsende faktor.^{2, 32} Legemidler og porfyri vil bli utdypet nærmere i avsnitt 1.5. Ofte er det en kombinasjon av flere faktorer som sammen utløser et akutt anfall.^{2, 33}

1.4.5 SENSITIVITET

Flesteparten ($\approx 90\%$) som har fått påvist en genetisk disposisjon for akutt porfyri opplever ikke akutte anfall og har som regel normale biokjemiske verdier.² Dette betegnes som latent porfyri. Bærere av det defekte genet som opplever anfall har manifest AIP. To pasienter som begge har genetisk disposisjon for en akutt porfyri vil kunne ha ulik sensitivitet for å få porfyrianfall. Dersom en tar for seg ytterpunktene vil en se at personer med en genetisk disposisjon for porfyri kan leve et normalt liv med visse forhåndsregler og aldri oppleve anfall, mens andre tar alle forhåndsregler og likevel opplever hyppige anfall. Enkelte personer kan leve et symptomfritt liv for så å plutselig få et akutt anfall sent i livet. Ulik sensitivitet for å få anfall ser en også i legemiddelbehandling. To pasienter, begge med genetisk disposisjon for akutt porfyri, kan ta samme porfyrinogene legemiddel og likevel kan den ene få anfall og den andre ikke. Hvorfor noen opplever hyppige anfall og andre ingen, hvorfor en person plutselig får anfall etter å ha vært symptomfri i mange år og hvorfor et porfyrinogent legemiddel utløser anfall hos noen men ikke alle, er ikke avklart. Det er likevel viktig å være klar over denne ulikheten i sensitivitet som eksisterer blant pasienter med genetisk disposisjon for akutt porfyri.

1.4.6 PROFYLAKSE

Profylakse, ved å unngå utløsende faktorer, er den beste behandlingen. I dette henseende er legemidler et viktig punkt. Personer med genetisk disposisjon for akutt porfyri bør være oppmerksom på å unngå faste, unødig stress og legemidler som potensielt kan utløse anfall. I redsel for å utløse alvorlige anfall unngår enkelte pasienter legemidler helt. For å unngå dette er trygghetsklassifisering av legemidler essensielt. Ved å trygghetsklassifisere legemidler kan pasientene tilbys flest mulig trygge legemidler og samtidig unngå de porfyriogene. Like fullt kan porfyriogene legemidler brukes, men kun under nøye overvåkning.

For enkelte kan legemidler bidra til å forebygge akutte anfall. Kvinner som opplever anfall i forbindelse med menstruasjon kan i enkelte tilfeller hjelpes ved å regulere syklusen med LHRH-analoger eller lavdose p-piller, men det er viktig å merke seg at p-piller i seg selv er porfyriogene og anbefales normalt ikke.³⁴⁻³⁵

Testosteronimplantat har vist god effekt hos noen svært få pasienter.³⁶ Ved gjentatte anfall eller i situasjoner der en vil unngå anfall (graviditet, kirurgi) kan anfall forebygges ved å gi intermitterende infusjoner med Normosang[®].

Levertransplantasjon har vist seg å fullstendig kurere pasienter for sin porfyri, og kan vurderes som et behandlingsalternativ for spesielt utvalgte pasienter med gjentatte, svært alvorlige anfall.^{26, 37}

Pasientenes kunnskap om egen sykdom er vesentlig for å forebygge anfall og pasientene er derfor avhengig av å ha tilgang til korrekt og god informasjon. NAPOS og legemiddeldatabasen bidrar med dette. Pasienten må selv ha oversikt over de faktorene som kan utløse anfall slik at livsstilen kan tilpasses og pasienten kan leve et mest mulig normalt og symptomfritt liv. Eksempler på tiltak er minimalt alkoholinntak, regelmessige måltider, styre unna harde fysiske anstrengelser samt å forsøke å unngå porfyriogene legemidler. I Norge mottar alle pasienter med diagnostisert porfyri et identitetskort som vil kunne gi viktig informasjon til helsepersonell i akutte medisinske situasjoner. Familien bør undersøkes for samme genmutasjon slik at familiemedlemmer med latent porfyri også kan ta forhåndsregler og på den måten unngå manifest porfyri.

1.5 LEGEMIDLER OG AKUTT PORFYRI

Med oppfinnelsen av sulfonmetan på slutten av 1800-tallet, og senere barbituratene, ble farmaka tatt i bruk ved psykiatrisk behandling.³⁸⁻³⁹ Legemiddelbruken medførte en bølge av alvorlige utbrudd med nevrologiske symptomer hos en rekke pasienter og sammenhengen mellom inntak av legemidler som sulfonamider og barbiturater og anfall ble etterhvert konstatert.³⁸ Fremskritt på den diagnostiske fronten ga sykdommen et navn: porfyri. I 1976 ble den første listen over trygge og utrygge legemidler sammenfattet.⁴⁰ Flere og mer omfattende lister fulgte men samtlige lister manglet et fornuftsgrunnlag for klassifikasjonen og var gjerne basert på klinisk evidens alene.³⁸ Den mest omfattende og anvendelige listen per dags dato er medikamentdatabasen for akutte porfyrier som NAPOS har bygget opp (se avsnitt 1.6).

Alminnelige legemidler som trimetoprim og erytromycin, p-piller, fenobarbital, karbamazepin og spironolakton kan medføre anfall hos pasienter med akutt porfyri.⁴¹ Felleskatalogen og andre vanlige forskrivningsmanualer oppgir ingen informasjon om at disse legemidlene er kontraindisert for denne pasientgruppen. Fordi det har vært liten kunnskap om hvilke legemidler som kan fremkalle anfall, har mange forskrivere valgt å være svært restriktive med legemiddelbehandling til denne pasientgruppen. Dette har ført til at personer med en genetisk disposisjon for akutt porfyri til tider ikke har fått tilgang til den mest optimale legemiddelbehandlingen. Det er derfor viktig at så mange legemidler som mulig blir trygghetsklassifisert i forhold til sitt potensial til å utløse akutte anfall, slik at personer med porfyri også kan få et fullverdig og tidsaktuelt behandlingstilbud. Videre presenteres en metode for å trygghetsklassifisere legemidler og deretter hvilke spesifikke farmakologiske egenskaper som kjennetegner porfyriogene legemidler.

1.5.1 Trygghetsklassifisering av legemidler

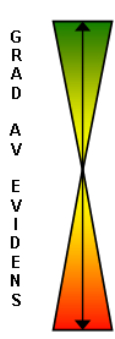
Thunell et al.³² publiserte i 2007 den første artikkelen der en metode for trygghetsklassifisering av legemidler for pasienter med genetisk disposisjon for akutt porfyri presenteres. Legemidlene klassifiseres ut fra flytskjema (se Figur 1.7) inn i en

av fem kategorier basert på graden av klinisk og farmakologisk bevis på porfyrinogenisitet (Figur 1.6). Legemidler der det finnes klare kliniske og farmakologiske bevis på at legemidlet har lite potensiale til å fremkalle symptomer kan trygt forskrives og klassifiseres som "ikke porfyrinogene" (IP), mens legemidler som har klare kliniske og farmakologiske bevis på at det har svært stort potensial til å fremkalle symptomer er svært uttrygge for pasientgruppen og klassifiseres som "porfyrinogene" (P) (se Figur 1.6).

Boks 1 i flytskjema tar for seg kliniske rapporter fra legemiddelbruk hos pasienter med porfyri. Det er viktig å vurdere kvaliteten på kliniske rapporter, spesielt når det angår rapporter om legemiddel som har utløst anfall. Porfyrinogene symptomer bør bekreftes ved biokjemiske analyser og det bør være en klar årsakssammenheng mellom administrasjon av legemiddel og symptomer. De aller fleste personer med arvelig disposisjon for akutt porfyri tåler ofte porfyrinogene legemidler. Trygge anfallsrapporter kan derfor maskere et porfyrinogent legemiddel og man er avhengig av mange slike "trygge" anfallsrapporter for å kunne klassifisere et legemiddel som IP basert kun på kliniske rapporter.³²

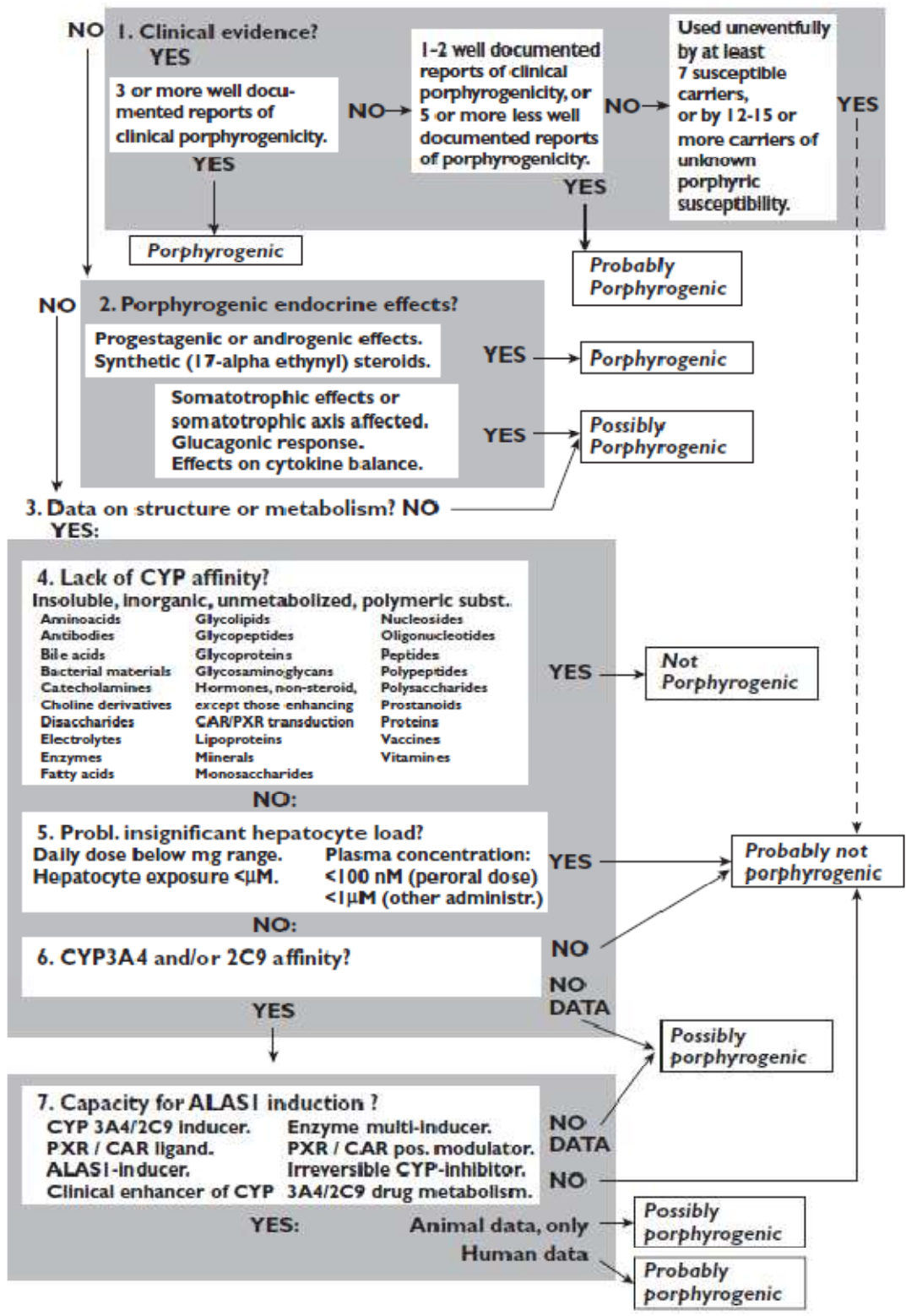
Dersom det ikke finnes kliniske anfallsrapporter på legemiddelet må en ta stilling til legemiddelets farmakologiske egenskaper. Mange steroidhormoner er porfyrinogene og legemidler med endokrine effekter kan være det. Har ikke legemidlet noen av disse egenskapene går fokuset videre på legemidlets metabolisme. Dersom legemidlet ikke har CYP-affinitet regnes legemidlet som trygt og klassifiseres som IP i punkt 4. Har legemidlet CYP affinitet vurderes så graden av levereksponering i punkt 5. Mange faktorer har innvirkning på dette. Eksempler er førstepassasjemetabolisme, fettløselighet etc. Det kreves en konsentrasjon av legemidlet på 1µM eller høyere for å kunne påvirke kjernereseptorer og induksjon av ALAS1. Steady-state plasmakonsentrasjon er vesentlig når betydningen av irreversibel hemming av CYP vurderes. I boks 6 rettes fokuset mot de store CYP-enzymene CYP3A4 og CYP2C9. Dersom legemidlet er substrat for et eller begge disse CYP-enzymene må en se på kapasiteten legemidlet har for å indusere ALAS1 via disse enzymene i boks 7. Avhengig av hva en finner av data her klassifiseres legemiddelet som "muligens porfyrinogent" (MP), "sannsynligvis porfyrinogent" (SP) eller "sannsynligvis ikke

porfyrinogent” (SIP).³² Grad av induksjon og eventuell irreversibel hemming er verdifull informasjon, da svake induktorer og irreversible hemmere sannsynligvis ikke vil utløse akutte anfall.



Klassifikasjon av risiko	Anbefalinger for utskrivning
Ikke porfyrinogent (IP)	Førstehåndvalg.
Sannsynlig ikke porfyrinogent (SIP)	Førstehåndvalg dersom det ikke finnes noe sikrere (IP-klassifisert) legemiddel.
Mulig porfyrinogent (MP)	Kan velges dersom ingen sikrere (IP, SIP) legemidler finnes.
Sannsynlig porfyrinogent (SP)	Ordineres bare ved klare indikasjoner og dersom ingen sikrere (IP, SIP, MP) legemidler finnes.
Porfyrinogent (P)	Ordineres kun på svært sterke (tvingende) indikasjoner og dersom ingen sikrere (IP, SIP, MP, SP) legemidler finnes.
Ikke klassifisert (IK)	Foreløpig ikke klassifisert mht risiko og bør derfor ikke utskrives.

Figur 1.6: Fargekoder og forkortelser som brukes i risikoklassifikasjonen av legemidler sammenstilt med anbefalinger for utskrivning og oppfølging. Evidens omfatter kliniske og farmakologiske bevis. Figur utarbeidet fra <http://www.drugs-porphyrria.org/languages/Norway/s1.php?l=nor>



Figur 1.7: Flytskjema for vurdering av et legemiddels porfyrogenisitet. Figur hentet fra Thunell S et al.

1.5.2 FARMAKOKINETISKE EGENSKAPER SOM KJENNETEGNER PORFYRINOGENE LEGEMIDLER

Den medfødte enzymdefekten ved porfyrisykdom betyr at dersom det første og hastighetsbestemmende enzymet i hemebiosyntesen, ALAS1, induseres vil pasienter med en arvelig disposisjon for akutt porfyri få en akkumulasjon av nevrotoksiske metabolitter og følgelig et akutt anfall av porfyri. Kapasiteten et legemiddel har til å utløse anfall, dens porfyrinogenisitet, er dermed avhengig av legemidlets evne til å indukere transkripsjon av ALAS1 og til å hemme den negative tilbakekoblingen ved å redusere den regulatorisk heme-poolen i hepatocytene.³² Mange lipofile legemidler vil potensielt kunne være porfyrinogene, avhengig av legemidlets evne til å indukere eller destruere de hemebaserte cytochrome P450 enzymene.³² Fokuset ved trygghetsklassifiseringen ligger nettopp derfor på legemidlets interaksjon med CYP450-enzymene.

1.5.2A INDUKSJON AV CYP450

Svært mange mer eller mindre lipofile legemidler metaboliseres hovedsakelig i leveren via "mixed-function oxidase" enzymssystemet. Alle reaksjonene som utføres i dette systemet er avhengig av cytokrom P450 som utgjør den siste komponenten i dette elektronoverføringsystemet.⁴² Levermetabolisme av legemidler foregår i to faser: Fase 1 og fase 2. Alle reaksjoner som utføres av "mixed-function oxidase" systemet betegnes som fase 1-reaksjoner.⁴³ Fase-1 reaksjoner bidrar til å skille ut legemidlet fra kroppen ved å introdusere eller avdekke en passende funksjonell gruppe slik at legemiddelmolekylet blir mer polart og dermed lettere å skille ut av kroppen.⁴² Ved å inkorporere et oksygenatom i ulike legemiddelmolekyler katalyserer cytochrome P450 i tillegg til hydroksylering, blant annet N-, O- og S-dealkylering, epokidasjoner og deaminering av mange legemidler.⁴³ Cytokrom P450 enzymene er lokalisert i endoplasmatisk retikulum. For å nå disse enzymene må legemiddelmolekylet passere flere lipidmembraner. Lipofilisitet ved fysiologisk pH vil følgelig favorisere oksidativ metabolisme og derfor være en forutsetning for at legemidlet er porfyrinogent.

Cytokrom P450 er ikke ett enkelt enzym, men heller en familie av nært beslektede isoformer. CYP450 enzymene dannes ved at hem bindes ikke-kovalent til apoproteinet apoCYP.⁴² På gentranskripsjonsnivå er produksjonen av apoCYP nøyaktig koordinert med syntesen ALAS1 slik at mengden ALAS1 tilsvarer den mengden enzym som trengs for å få dannet tilstrekkelig hem for å mette CYP-holoenzymet.³² Legemidler som induserer CYP450, spesielt de CYP-enzymene som uttrykkes i stor grad i leveren, vil følgelig kunne aktivere transkripsjon av ALAS1 i en tilstrekkelig stor grad til å kunne utløse et akutt porfyrianfall.³²

De cytokrom P450 enzymene som hovedsakelig metaboliserer legemidler i leveren tilhører familiene CYP1, CYP2 og CYP3.⁴² CYP3A er den kvantitativt største subfamilien og utgjør omtrent 30% av den totale CYP mengden som uttrykkes i leveren.⁴² CYP3A4 utgjør mesteparten av enzymene i CYP3A-familien.⁴² CYP3A4 spiller en signifikant rolle i metabolismen til omtrent halvparten av alle legemidler som brukes i dag.⁴⁴ CYP2C8/9/18 utgjør 20% av enzymene som uttrykkes i leveren, der CYP2C9 dominerer.⁴² CYP3A4 og CYP2C9 utgjør altså omtrent 50% av den totale CYP-mengden i leveren. Enzymene fra de andre CYP-familiene uttrykkes i betraktelig lavere grad enn disse to. Kvantitativt vil den transkripsjonelle responsen til en induktor være svært avhengig av hvilket/hvilke CYP-enzym som induseres.³² Det faktum at alle legemidler som er potente induktorer av CYP3A4 og/eller CYP2C9 viser seg å være porfyriogene, bekrefter teorien om at induksjon av kvantitativt store CYP-enzym har en kraftigere ALAS1-induksjonskraft og har dermed høyst sannsynlig porfyriogen effekt. I trygghetsklassifiseringen av legemidler fokuseres det derfor på effekten legemiddelet har på de kvantitativt store CYP-enzymene CYP2C9 og CYP3A4.³² Videre følger en beskrivelse av hvordan disse to CYP-enzymene induseres av legemidler. Dette er farmakokinetiske egenskaper ved et legemiddel som må utelukkes for å kunne klassifisere et legemiddel som trygt for pasienter med porfyri.³²

Kjernereseptorene PXR og CAR

Kjernereseptorer fungerer som transkripsjonsfaktorer. Ved interaksjon med små, lipofile ligander binder reseptorene til spesifikke sekvenser på DNA med påfølgende endringer i genuttrykket til spesifikke gener.⁴⁵ Steroidhormonene var de første

kjernereseptorligandene som ble funnet.⁴⁵ Flere kjernereseptorer har senere blitt identifisert, blant annet pregnan xenobiotisk reseptor (PXR) (også kalt steroid xenobiotisk reseptor (SXR)) og konstitutiv aktiv reseptor (CAR). Hos mennesker medierer CAR og PXR praktisk talt all legemiddelinduksjon av CYP-enzymet og påvirker slik transkripsjonen av ALAS1.³² Ofte er induktoren selv substrat for CYP-enzymet som induseres; en biologisk mekanisme for å øke kroppens evne til å skille ut fremmede substanser der kroppen eksponeres over tid.⁴⁶

Både PXR og CAR uttrykkes i stor grad i leveren og begge kjernereseptorene dimeriserer med en tredje kjernereseptor; retinoid xenobiotisk reseptor (RXR) ved aktivering. CAR har den egenskapen at den aktiverer gentranskripsjon uten å være bundet av en ligand.⁴⁶ Reseptoren undertrykkes av høye konsentrasjoner av den endogene testosteronmetabolitten 3 α ,5 α -androstanol.⁴⁶ Steroidet 5 β -pregnan-3,20-dione og sannsynligvis andre endogene substanser aktiverer derimot gentranskripsjon ved på ulike måter å hemme undertrykkelsen av CAR.⁴⁷ CAR og PXR kan indusere samme CYP-enzymet, som for eksempel CYP3A4.⁴⁷ Andre gener som induseres av CAR omfatter de som koder for andre CYP-enzymet, deriblant CYP2C9.⁴⁷ Dermed medierer disse to kjernereseptorene induksjon av de to store CYP-enzymene i leveren via en rekke legemidler og andre xenobiotika.

PXR aktiveres av en mengde ulike kjemiske substanser som for eksempel glukokortikoider, makrolidantibiotika og urteekstrakter.⁴⁸⁻⁵⁰ Det er ingen åpenbar strukturell likhet mellom de ulike ligandene (se Figur 1.8). Likevel deler ligandene en felles biologisk egenskap; de aktiverer CYP3A aktivitet.⁵¹⁻⁵² PXR aktiveres og induserer CYP3A via en ligand-avhengig mekanisme (se Figur 1.9).⁴⁷ Når liganden kommer inn i cellen, binder den til PXR.⁴⁷ PXR danner da et kompleks med RXR og komplekset binder til apoCYP-DNA slik at transkripsjon aktiveres.⁴⁷ Mekanismen for hvordan CAR aktiveres og induserer gentranskripsjon er uklar, men det er vist at CAR, i likhet med PXR, binder til spesifikke promotorseter til apoCYP-DNA som et kompleks med RXR.⁵³

Som nevnt ved induksjon av CYP3A4 og CYP2C9, vil PXR:RXR og CAR:RXR heterodimerene binde til apoCYP-DNA. I tillegg er det vist at induksjon av ALAS1 er

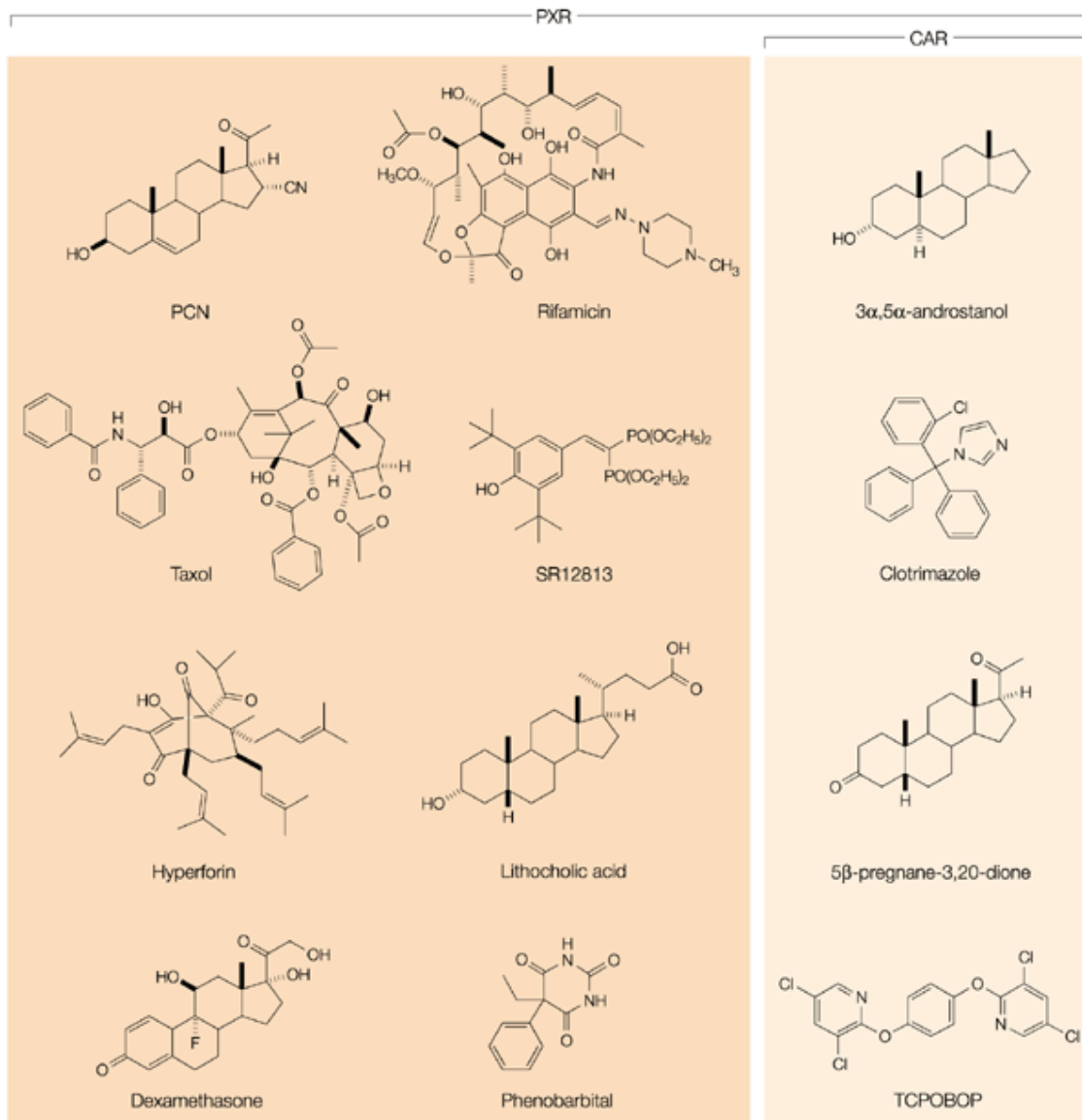
mediert av de samme mekanismene som induksjonen av apoCYP slik at transkripsjonen av apoCYP og heme er samkjørt.⁵⁴ Konsekvensen av dette er at alle legemidler som er ligander til PXR og CAR, vil kunne indusere ALAS1 og dermed være potensielt porfyrinogene.³²

1.5.2b Inaktivering av CYP450

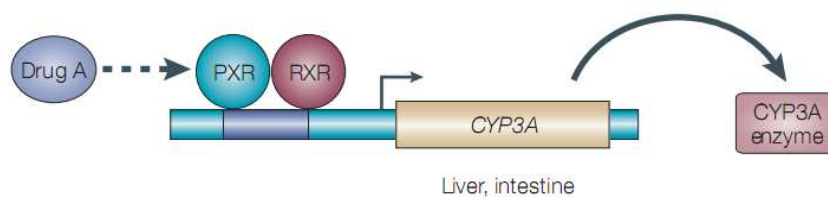
Ved destruksjon av hemkomponenten i CYP450 enzymene kreves det nysyntese av hem for å nydannelse av CYP-enzymene.³² Den regulatoriske hempoolen i hepatocytene tappes og dermed opphører den negative tilbakekoblingen på ALAS1.³² Den kompensatoriske økningen i hembiosyntesen, vil da kunne overbelaste PBG-deaminasetrinnet hos pasienter med disposisjon for akutt porfyri slik at et akutt anfall utløses.³² Mekanismebasert (MB)-hemming av de kvantitativt store CYP-enzymene CYP2C9 og CYP3A4 vil i større grad tappe hempoolen og påvirke ALAS1 enn MB-hemming av de mindre CYP-enzymene.³² Alle legemidler med potensial for destruksjon/irreversibel hemming av CYP2C9 og CYP3A4 er potensielt porfyrinogene.

En irreversibel hemmer av CYP450 krever alltid metabolisme via katalytiske prosesser av CYP til metabolske intermediater (MI) eller til aktive metabolitter som så hemmer CYP – såkalt mekanismebasert (MB) hemming.⁵⁵ Legemidler kan slik destruere cytokrom P450 i leveren på ulike måter. De allment aksepterte MB hemmerne av P450 enzymer omfatter:⁵⁶⁻⁵⁷

1. Forbindelser som binder kovalent til apoproteinet.
2. Forbindelser som alkylterer porfyrinrammeverket i hem.
3. Forbindelser som ødelegger den prostetiske hemgruppen og dermed danner hemeaddukter som kovalent modifierer apoproteinet.
4. Forbindelser som kvasi-irreversibelt binder til det prostetiske hemjernatomet og danner et MI kompleks.





Figur 1.8: Ligandene til PXR og CAR. CAR = konstitutiv aktiv reseptor, PXR = Pregnan X reseptor, PCN = Pregnenolon 16α-karbonitril. Figur hentet fra Willson TM et al.



Figur 1.9: Den molekylære mekanismen for hvordan et legemiddel kan indusere CYP3A4 ved å aktivere PXR. PXR fungerer som en transkripsjonsfaktor som regulerer uttrykket av CYP3A-genet i leveren. Figur utarbeidet fra Wilson TM et al.

For oversikt over de viktigste funksjonelle gruppene som har vist seg å kunne delta i MB-hemming se Figur 1.10.

FUNKSJONELL GRUPPE	MEKANISME FOR HEMMING	CYP-ENZYM	EKSEMPLER
Alkyner $R_1 \text{---} \text{C} \equiv \text{C} \text{---} R_2$	1 og 3	CYP3A4	Etinylestradiol Desogestrel Levonorgestrel
Tiophener 	1	CYP2C9	Tielinsyre Ticlopidin
Furaner 	1	CYP3A4	Furanocoumariner i grapefruitjuice
Alkylaminer $R_3 \text{---} N \begin{matrix} / R_1 \\ \backslash R_2 \end{matrix}$	4	CYP 3A4	Diltiazem Nicardipin Verapamil Erytromycin Klaritromycin

Figur 1.10: Eksempler på vanlige funksjonelle grupper hos MB-hemmere. Mekanismen henviser til punkter på forrige side. Figur utarbeidet fra Riley RJ et al og Masubuvhi Y et al.

1.6 "THE DRUG DATABASE FOR ACUTE PORPHYRIA"

Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) har utarbeidet en omfattende, nettbasert og søkbar legemiddeldatabase i samarbeid med "The European Porphyria Network" (EPNET)" og Stig Thunell ved Karolinska Universitetssykehus i Stockholm. The drug database for acute porphyria" inneholder omtrent 1000 generiske substanser og er i skrivende stund tilgjengelig på norsk, svensk, engelsk og fransk. Alle legemidlene i databasen trygghetsklassifiseres ifølge flytskjemaet i Figur 1.7 i forhold til grad av klinisk og farmakologisk evidens på porfyriogenisitet.³² Ved å søke opp legemiddelnavn eller generisk substans vises det gjennom fargekode og kategori (se Figur 1.6) om legemidlet er trygt å bruke eller

ikke for denne pasientgruppen. Databasen er bygget opp på ATC-systemet. Dersom et forespurt legemiddel er klassifisert som porfyrinogent, kan databasen vise alternative legemidler i samme ATC-gruppe slik at et tryggere og alternativt legemiddel kan velges. Databasen kan i tillegg gi råd om en spesifikk pasient basert på pasientens ømfintlighet. Det er et viktig poeng at klassifiseringen av legemidlene i databasen kun sier noe om grad av klinisk og teoretisk evidens for om legemidlet kan utløse akutte porfyrinfall. Det anbefales at man streber for å bruke tryggest mulig legemidler, men porfyrinogene legemidler må av og til benyttes. Med tett oppfølging og monitorering kan det gå fint.

1.7 FORMÅL MED STUDIEN

Trygghetsklassifisering av legemidler for pasienter med genetisk disposisjon for akutt porfyri baserer seg på to vitenskapelige arenaer; klinikken og farmakologien. Porfyri er en sjelden tilstand og den kliniske evidensen på særlig nyere legemidler er mager. Selv med innsamling av større mengder internasjonale, kliniske rapporter begrenses bruken av disse som evidens for porfyrinogenisitet av den ulike graden av sensitivitet (kapittel 1.4.5) som observeres blant pasienter med porfyri. Dersom pasientene kun bruker eldre og velbrukte legemidler som har vist seg å være trygge, blir denne pasientgruppen overlatt til gårdsdagens legemidler og vil ikke henge med på den moderne farmakoterapeutiske utviklingen. Det vil være en stor fordel for denne pasientgruppen om legemidler kan trygghetsklassifiseres på teoretisk grunnlag alene, uten å være avhengig av klinisk evidens. Dette vil medføre at pasientgruppen raskere og tryggere kan ta i bruk nyere legemidler som kommer på markedet og vil følgelig få tilgang på mange flere legemidler enn de pasientgruppen historisk sett har hatt tilgang på. En fullgod trygghetsklassifisering forutsetter inngående farmakokinetisk informasjon. Dersom denne informasjonen ikke er tilgjengelig kan porfyrinogenisitet ikke utelukkes og legemidlet må klassifiseres som mulig porfyrinogent (se Figur 1.7). Stort fokus på legemiddelinteraksjoner og strenge krav til dokumentasjon har ført til at legemiddelindustrien i dag driver inngående farmakologiske forskning før et nytt legemiddel lanseres på markedet. Kanskje publiseres ikke all farmakologisk data, da dette ikke anses som interessant for legemiddelbruk i normalbefolkningen.

Formålet med denne studien er å undersøke om legemiddelprodusenter har informasjon som kan bidra til å øke graden av farmakologisk evidens i trygghetsklassifisering av legemidler for pasienter med akutt porfyri, og hvis ja, om de er villig til å gi fra seg slike data.

2. MATERIALE OG METODE

Studien er utført ved Nasjonalt Kompetansesenter for Porfyrisykdommer ved Haukeland Universitetssykehus i perioden august 2009 – juni 2010.

2.1 Valg av legemiddelsubstanser

Sammen med legemiddelgruppen ved Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) ble det diskutert hvilke legemiddelgrupper legemiddelsubstansene skulle velges ut fra. Det ble bestemt at 10 legemiddelsubstanser i ATC-gruppe A, C, J og N skulle plukkes ved gjennomgang av Statens legemiddelverks legemiddelanmeldelser.⁵⁸ Legemiddelverkets legemiddelanmeldelser gir produsentuavhengig legemiddelinformasjon om nye legemidler som får markedsføringstillatelse i Norge. Legemiddelverket gjør en seleksjon av legemidler som skal anmeldes på grunnlag av interessen legemidlet antas å ha for pasienter og helsepersonell.

Ved systematisk gjennomgang av alle legemiddelanmeldelser fra 2003-2009 ble alle legemiddelsubstanser i ATC-grupper A, C, J, M og N plukket ut, i alt 33 substanser (Se Figur 2.1 og liste over substanser i vedlegg 1). Legemiddelanmeldelsene ble hentet ut fra Statens Legemiddelverk sine nettsider der de arkiveres etter markedsføringsdato. Arkivet går fra 2003 og frem til dags dato.

For å øke antall legemiddelsubstanser ble substanser i tillegg valgt på bakgrunn av tidligere klassifikasjoner utført av legemiddelgruppen på NAPOS, der det var blitt funnet motstridende data eller der ingen data var blitt funnet. I alt omfattet dette 10 legemiddelsubstanser (Se Figur 2.1 og liste over substanser i vedlegg 1)

Ytterligere fem legemiddelsubstanser som oppfylte inklusjonskriteriene ble funnet under gjennomgang av litteratur som omhandlet farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner (Se Figur 2.1 og liste over substanser i vedlegg 1).

2.2 Klassifikasjonsprosessen

Alle de utvalgte legemidlene (i alt 48 legemidler, se liste i vedlegg 1) ble klassifisert etter Thunell et al.³² sin metode for trygghetsklassifisering (Se delkapittel 1.5.1 og Figur 1.5.1). I samsvar med flytskjema for trygghetsklassifisering ble det i klassifiseringsarbeidet lagt spesiell vekt på følgende egenskaper hos det enkelte legemiddel:

- Om legemiddelsubstansen metaboliseres i leveren av CYP3A4 og/eller CYP2C9
- Om det finnes publisert informasjon om legemiddelsubstansens evne til å hemme eller inducere CYP3A4 og/eller CYP2C9.

Følgende kilder ble benyttet for å finne farmakokinetisk informasjon om legemiddelsubstansene i klassifiseringsarbeidet. I hver kilde ble det søkt med generisk navn på legemiddelsubstans.

- Det europeiske kontor for legemiddelvurdering (EMA) sine legemiddelrapporter: European Medicinal Agency Assessment Reports (EPARs)
- Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. Drug metabolism reviews. Rendic S., 2002; 34 (1&2), 83-448.
- Martindale: The complete drug reference [Online].
- Summary of Product Characteristics (SPC) fra Statens legemiddelverks nettsider.
- www.cyp450.no – søk i interaksjonsTabeller for CYP2C9 og CYP3A4
- *Flockhart DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine (2007).*
<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp>.

- Brunton LL., Lazo JS., Parker KL. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edition, McGraw-Hill, New York 2006.
- Søk i Pubmed (MeSH) og Embase med følgende søkeuttrykk:
 - [generisk substans + porphyria]
 - [generisk substans + drug metabolism]
 - [generisk substans + cytochrome P450]
 - [generisk substans + cytochrome P450 3A4]
 - [generisk substans + cytochrome P450 2C9]

Etter trygghetsklassifikasjon av samtlige 48 legemiddelsubstanser (se liste over substanser i vedlegg 1), ble legemiddelsubstansene som skulle inkluderes i studien valgt ut etter følgende kriterier:

- Legemiddelsubstansen er ment til bruk hos mennesker
- Legemiddelsubstansen er markedsført i Norge i perioden 2000-2009
- Legemiddelsubstansen klassifiseres i kategorien mulig porfyrinogen (MP) eller sannsynlig porfyrinogen (SP) ved trygghetsklassifikasjon for pasienter med akutt porfyri etter publisert metode³² (Se Figur 1.5.1: Oversikt over kategoriene i innledning).
- Om mulig var det ønskelig å velge legemiddelsubstanser fra et bredt spekter av produsenter

Legemiddelsubstansene som etter klassifiseringsarbeidet tilfredsstilte inklusjonskriteriene ble inkludert i studien. Ni av 48 legemiddelsubstanser tilfredsstilte inklusjonskriteriene (Se Tabell 2.1). Videre ble det laget en monografi (se delkapittel 2.3) for hvert av de 9 legemiddelsubstansene som sammenfatter all publisert, relevant klinisk og farmakokinetisk informasjon som ble funnet om hvert enkelt legemiddel (Se vedlegg 2) ved søk i kildene nevnt over. Ett legemiddel (Tredaptive[®]) inneholdt to virkestoff. Kun ett av virkestoffene tilfredsstilte inklusjonskriteriene og ble inkludert i studien. Figur 2.1 illustrerer hele utvelgelsesprosessen.

ATC-KODE	LEGEMIDDEL-SUBSTANS	HANDELSNAVN	PRODUSENT	MARKEDSFØRINGSDATO
C10A D52	laropiprant	Tredaptive®	MSD	01.06. – 2009
G04B D10	darifenacin	Emselex®	Novartis	01.12. – 2005
J05A E07	fosamprenavir	Telzir®	GlaxoSmithKline	15.10. – 2004
J05A E08	atazanavir	Reyataz®	Bristol-Myers Squibb	26.03 – 2004
J05A E09	tipranavir	Aptivus®	Boehringer Ingelheim	25.10. – 2005
J05A E10	darunavir	Prezista®	Janssen-Cilag	01.07. – 2009
J05A G04	etravirin	Intelence®	Janssen-Cilag	01.01. – 2009
L01C A01	vinblastine	Velbe®	PharmaCoDane	01.01. – 2001
N05A E03	sertindol	Serdolect®	H. Lundbeck	01.01. – 2001

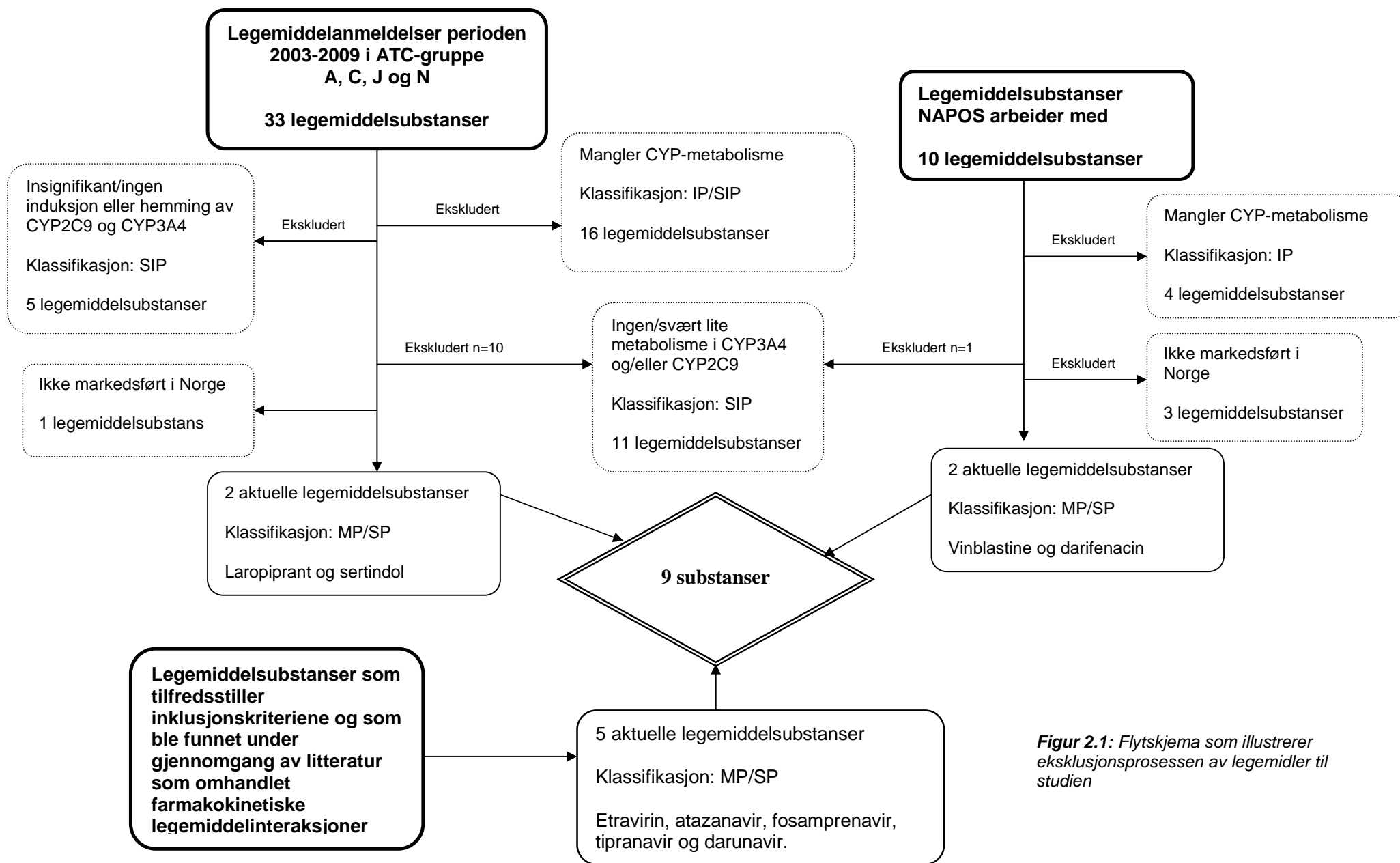
Tabell 2.1: Tabell med oversikt over legemidlene som ble inkludert i studien.

2.3 Utarbeidelse av monografi

Monografien til hvert av de 9 utvalgte legemiddelsubstansene ble utarbeidet på grunnlag av standardmonografioppsettet hos NAPOS. Monografien sammenfatter følgende data om legemiddelsubstansen:

- Generisk navn og ATC-kode
- Klassifikasjon i "The Drug Database for Acute Porphyria" og rasjonalet for denne klassifiseringen.
- Klassifikasjon gjort i studien
- Kjemisk beskrivelse av virkestoffet
- Terapeutiske karakteristikk.
- Legemiddelsubstansens metabolisme og farmakokinetikk.
- Oppsummering av publisert data på porfyrinogenisitet og rapporter på bruk av legemidlet hos pasienter med akutt porfyri.
- Referanseliste

For monografier se vedlegg 2.



Figur 2.1: Flytskjema som illustrerer eksklusjonsprosessen av legemidler til studien

2.4 FREMGANGSMÅTE FOR HENVENDELSE TIL LEGEMIDDELINDUSTRIEN

2.4.1 HENVENDELSESSKRIV

Henvendelsesskriv ble utformet basert på følgende faktorer:

- Bakgrunnen for henvendelsen skal komme tydelig frem, men likevel være kortfattet.
- Verdien upublisert informasjon kan ha for pasientgruppen skal vektlegges
- Skrivet skal se oversiktlig ut og viktige punkter skal fremheves.
- Det skal henvises til nettadresser der dette er aktuelt slik at leseren kan finne mer informasjon dersom ønskelig.

Standard henvendelsesskriv ble utformet først på norsk og deretter tilsvarende på engelsk. Skrivene ble videre tilpasset det enkelte firma og legemiddel ved å spesifisere firmanavn og legemiddelets handels- og generiske navn.

For henvendelsesskriv se vedlegg 3 (norsk) og vedlegg 4 (engelsk).

2.4.2 SPØRRESKJEMA

Spørreskjema bestod av maksimalt fem spørsmål. Følgende spørsmål ble utformet:

1. Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [legemiddel] og induksjon av CYP3A4?
2. Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [legemiddel] og hemming av CYP3A4? Hvis bekreftet, har dere undersøkt mekanisme for hemming?
3. Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [legemiddel] og induksjon av CYP2C9?
4. Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [legemiddel] og hemming av CYP2C9? Hvis bekreftet, har dere undersøkt mekanisme for hemming?
5. Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [legemiddel] og interaksjon med kjernereseptorene CAR (constitutively active receptor) og/eller PXR (pregnane xenobiotic receptor)?

Hvilke av disse fem spørsmål som ble benyttet i spørreskjema til den enkelte produsent varierte avhengig av den publiserte farmakologiske data som ble funnet i trygghetsklassifiseringsarbeidet om den enkelte legemiddelsubstans. Spørreskjemaet ble utformet i Excel på norsk og engelsk og kunne fylles ut elektronisk av mottakeren.

For spørreskjema se vedlegg 5 (norsk) og vedlegg 6 (engelsk).

Samtlige henvendelser til produsentene ble gjennomført på følgende måte:

1. Produsent ble kontaktet på telefonnummer oppgitt i Felleskatalogen.
2. Ba om å bli henvist til ansatt som kunne svare på spørsmål om legemiddelets metabolisme.
3. Vedkommende fikk en kort oppsummering av bakgrunnen for henvendelsen og ble bedt om å oppgi sin e-postadresse slik at spørreskjema og ytterligere informasjon om bakgrunnen til henvendelsen kunne ettersendes. Forventet tidspunkt for tilbakemelding ble etterspurt.
4. Vedkommende ble per e-post tilsendt følgende:
 - a. Et skriv med bakgrunn for henvendelsen på norsk og engelsk
 - b. Monografi til det aktuelle legemidlet
 - c. Et elektronisk spørreskjema på norsk og engelsk
5. Kontaktpersonen ble tilsendt en e-post der svar på henvendelsen ble etterlyst, dersom ikke svar var gitt innen den avtalte tidsrammen.

2.5 Datahåndtering

All korrespondanse med produsent for hvert enkelt legemiddel ble loggført i et oppfølgingsskjema (se Tabell 3.1 – 3.9). Skjemaet gav for hver enkelt legemiddelsubstans oversikt over kontaktinformasjon til kontaktpersonen hos hver produsent, når henvendelse ble tilsendt produsenten, eventuelle opplysninger fra kontaktperson om hvor henvendelsen var blitt videresendt, årsaker til forsinkelse i svar på henvendelsen og når svar på henvendelsen var mottatt.

Svar på henvendelsen ble behandlet på følgende måte:

- Data som ble sendt i form av vedlegg ble gjennomgått for å verifisere påstand om induksjon og/eller hemming og det ble foretatt søk for å undersøke om vedlagte data var allment tilgjengelig eller upublisert informasjon.
- I de tilfeller der produsenten ikke fylte ut skjema, men svarte i form av skriftlig respons på e-post, ble skjema fylt ut av prosjektansvarlig på bakgrunn av informasjon i e-post.

Til slutt ble det ført en oversikt over hvor mange produsenter som svarte på henvendelsen og hvorvidt upublisert informasjon ble oppgitt.

3 RESULTATER

Resultatet av trygghetsklassifikasjonen av de 48 legemidlene som ble gjennomgått finnes i vedlegg 1. De ni legemiddelsubstansene som ble inkludert i studien (Tabell 2.1) hadde alle produsenter med kontor i Norge, bortsett fra ett legemiddelfirma som hadde et nordisk kontor i Danmark (PharmaCoDane). Alle legemiddelfirmaene var positive til, og sa ja til, å motta henvendelsen. Tabell 3.1 – 3.9 viser en oversikt over korrespondansen med hver legemiddelprodusent og hvert legemiddel.

FIRMA:	GlaxoSmithKline	
LEGEMIDDELSUBSTANS:	fosamprenavir (Telzir®)	
KONTAKTPERSON:	Ole-Jacob Tveitdal Senior Product Manager	
HANDLING	DATO	KOMMENTAR
Firma kontaktet:	23. mars 2010	Se monografi i vedlegg 2
Etterspurt svar 1	19. april 2010	Til Ole-Jacob Tveitdal
Respons 1:	19. april 2010	Mistenker at henvendelsen er sendt til hovedkontoret. Lover å undersøke status.
Respons 2:	19. april 2010	Fra MSc. Pharm Inge Johansen: Bekrefter at henvendelsen er sendt til hovedkontoret.
Etterspurt svar 2	9. mai 2010	Til MSc. Pharm Inge Johansen.
ENDELIG SVAR MOTTATT VED STUDIENS SLUTT?	Nei, se spørreskjema som ble sendt i vedlegg 7	
SVAR		
FYLT UT SPØRRESKJEMA?	-	
KLASSIFIKASJON FØR HENVENDELSE:	PSP	
KLASSIFIKASJON ETTER HENVENDELSE:	Ikke avklart	
KONKLUSJON		
Endelig svar ikke mottatt. Ingen endring i klassifisering.		

Tabell 3.1: Korrespondanse med GlaxoSmithKline vedrørende henvendelse om utdypende farmakokinetisk informasjon for fosamprenavir.

FIRMA:	MSD (Norge) AS	
LEGEMIDDELSUBSTANS:	laropiprant/MK-0524 (Tredaptive®)	
KONTAKTPERSON:	Torunn Øien, Senior Product Manager	
HANDLING	DATO	KOMMENTAR
Firma kontaktet:	8. mars 2010	Se monografi i vedlegg 2
Etterspurt svar	19. april 2010	Til Torunn Øien
Respons 1:	19. april 2010	Firma beklager mangel på tilbakemelding. Lover respons snart.
Respons 2:	5. mai 2010	Se under
ENDELIG SVAR MOTTATT VED STUDIENS SLUTT?	Ja	
SVAR		
<u>Respons 2:</u>		
<p>"Faktisk fikk jeg akkurat nå tilsendt 3 artikler (se under) som du kan studere, og se om du finner svar på noen av dine spørsmål. Det ser ut til å være vanskelig å finne noe på kjernereseptorer. Jeg har også blitt tipset om en ny kontaktperson jeg kan forsøke, for å fremskaffe mer info."</p>		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wang Y-H. et al. Effects of Multiple Doses of Clarithromycin on the Pharmacokinetics of Laropiprant in Healthy Subjects. <i>Cardiovascular Therapeutics</i> 00 (2010) side 1-6. 2. Dean BJ. et al. Metabolism of MK-0524, a Prostaglandin D2 Receptor 1 Antagonist, in Microsomes and Hepatocytes from Preclinical Species and Humans. <i>Drug metabolism and disposition.</i>(2007) Vol 35 (2).Side 283-92. 3. Griffith-Nicoll DA. et al. In vitro biotransformations of the prostaglandin D2 (DP) antagonist MK-0524 and synthesis of metabolites. <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> 17 (2007) 301–304 		
<p>Data fra tilsendte artikler indikerer at laropiprant hovedsaklig metaboliseres via andre metabolske reaksjonsveier enn CYP-metabolisme (oppgis som 25% av dosen). Laropiprant viser ingen evne til å binde kovalent til proteiner i lever homeogenat (indikerer lavt potensiale til å hemme CYP irreversibelt både for CYP3A4 og CYP2C9). Oppgir ingen data om induksjon av CYP3A4/CYP2C9, men interaksjonsstudier indikerer ingen induksjon.</p>		
FYLT UT SPØRRESKJEMA?	Nei, utfyllt av Marianne Klausen på bakgrunn av informasjon over. Se vedlegg 7	
KLASSIFIKASJON FØR HENVENDELSE:	PSP	
KLASSIFIKASJON ETTER HENVENDELSE:	PNP	
KONKLUSJON		
Vedlagte artikler ga nyttig informasjon som ikke var inkludert i monografien. Informasjonen var avgjørende for klassifikasjonen. Klassifikasjon endret.		

Tabell 3.2: Korrespondanse med MSD (Norge) AS vedrørende henvendelse om utdypende farmakokinetisk informasjon for laropiprant.

FIRMA:	Novartis	
LEGEMIDDELSUBSTANS:	darifenacin (Emselex®)	
KONTAKTPERSON:	Kamilla Jendem Bivirkningsansvarlig	
HANDLING	DATO	KOMMENTAR
Firma kontaktet:	23. mars 2010	Se monografi i vedlegg 2.
Etterspurt svar	19. april 2010	Til Kamilla Jendem.
Respons 1:	19. april 2010	Beskjed om at henvendelsen er videresendt hovedkontor.
Respons 2:	21. april 2010	Svar mottatt. Spørsmål om induksjon av CYP3A4 misforstått.
Etterspurt informasjon	26. april 2010	Etterspurt data på om darifenacin inducerer CYP3A4 (produsent misforstod spørsmål).
ENDELIG SVAR MOTTATT VED STUDIENS SLUTT?	Nei	
SVAR		
<p><u>Respons 2:</u> Fikk følgende svar per e-post med legemidlets SPC og EPAR som vedlegg.</p> <ul style="list-style-type: none"> • "CYP3A4 induksjon - Vedlagte SPC gir informasjon om pasienter med nedsatt leverfunksjon og for de som mottar potente hemmere av CYP3A4. • CYP3A4 hemming - EPAR indikerer at darifenacin ikke var sett å hemme CYP3A4 (side 18, under "Effects of darifenacin on other medicinal products"). <p>Det siste temaet (PXR/CAR) har vi dessverre ikke funnet darifenacin spesifikk informasjon."</p>		
FYLT UT SPØRRESKJEMA?	Nei, utfyllt av Marianne Klausen på bakgrunn av informasjon over. Se vedlegg 7	
KLASSIFIKASJON FØR HENVENDELSE:	PSP	
KLASSIFIKASJON ETTER HENVENDELSE:	PSP	
KONKLUSJON		
Endelig svar ikke mottatt. Mottok ingen data som ikke var oppgitt i monografi. Klassifisering uendret.		

Tabell 3.3: Korrespondanse med Novartis vedrørende henvendelse om utdypende farmakokinetisk informasjon for darifenacin.

FIRMA:	Bristol-Myers Squibb	
LEGEMIDDELSUBSTANS:	Atazanavir (Reyataz®)	
KONTAKTPERSON:	Kirsten Bodker Nordic Medical Science Manager	
HANDLING	DATO	KOMMENTAR
Firma kontaktet:	24. mars 2010	Se monografi i vedlegg 2
Respons 1:	30. mars	Henvendelsen er videresendt til Nordisk Medical Information.
Respons 2:	19. april 2010	Oppringt per telefon. Se under.
Etterspurt informasjon	19. april 2010	Ønsker utdypende opplysninger angående nevnt rapport om porfyrianfall.
Respons 3:	21. april 2010	Se under
ENDELIG SVAR MOTTATT VED STUDIENS SLUTT?	Ja	
SVAR		
<p><u>Respons 2:</u> <i>Sammendrag av telefonsamtalen: "Henvendelsen er sendt gjennom systemet i Europa og USA uten at etterspurte data kan oppdrives. Oppgir at svaret derfor er: induksjon av CYP2C9 er ikke undersøkt og affinitet til PXR og CAR er ikke undersøkt (Se spørreskjema i vedlegg 7). Kirsten nevner at hun muntlig har fått informasjon om at firmaet i bivirkningsdatabasen sin har en rapport om en gutt på 23 måneder som har fått porfyrianfall etter å ha fått atazanavir i pulverform."</i></p> <p><u>Respons 3:</u> <i>"Jeg har nu fået oplyst, hvor de havde deres data fra. Det stammer fra et referat fra et amerikansk møde. Du kan finde referatet på nedenstående link: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM198447.pdf"</i></p> <p>Kommentar: Rapport om porfyrianfall etter inntak av atazanavir i pulverform viste seg å stamme fra kliniske utprøvinger av legemiddelsubstansen og gjaldt et barn med en historie med porfyri (ikke spesifisert hvilken type). Legemiddelet hadde ikke fremkalt et porfyrianfall hos barnet, men barnet døde av årsaker ikke relatert til porfyri.</p>		
FYLT UT SPØRRESKJEMA?	Nei. Utfylt på bakgrunn av telefonsamtale. Se vedlegg 7.	
KLASSIFIKASJON FØR HENVENDELSE:	PRP	
KLASSIFIKASJON ETTER HENVENDELSE:	PRP	
KONKLUSJON		
Mottok informasjon om at firma ikke hadde gjort undersøkelser som kunne gi ønsket data. Klassifikasjon bekreftet.		

Tabell 3.4: Korrespondanse med Bristol-Myers Squibb vedrørende henvendelse om utdypende farmakokinetisk informasjon for atazanavir.

FIRMA:	Boehringer Ingelheim	
LEGEMIDDELSUBSTANS:	Tipranavir (Aptivus®)	
KONTAKTPERSON:	Irene Bruun Andersen Medisinsk direktør	
HANDLING	DATO	KOMMENTAR
Firma kontaktet:	17. mars 2010	Se monografi i vedlegg 2.
Respons 1:	30. mars 2010	Bedt om å kontakte Dr. Schönleben-Janias i Tyskland
Sendt ny henvendelse:	30. mars 2010	Til Dr. Schönleben-Janias
Etterspurt svar 1:	19. april 2010	Til Dr. Schönleben-Janias.
Etterspurt svar 2:	23. april 2010	Til Irene Bruun Andersen.
Respons 2:	21. april 2010	Norsk kontaktperson skal etterspørre svar hos Dr. Schönleben-Janias.
Etterspurt svar 3:	9. mai 2010	Til Irene Bruun Andersen
Respons 3:	9. mai 2010	Skal ringe opp Dr. Schönleben-Janias for å etterspørre svar.
Respons 4:	10. mai 2010	Fra Dr. Schönleben-Janias. Se under
ENDELIG SVAR MOTTATT VED STUDIENS SLUTT?	Ja	
SVAR		
<u>Respons 4:</u>		
<i>"Coming back to your request regarding the metabolism of Aptivus, please find attached the information kindly completed by John P. Sabo, M.S., Senior Principal Scientist, BI Ridgefield, Clinical Pharmacokinetics."</i>		
Vedlagt lå spørreskjema samt følgende artikkel: Dumond JB., et al. A Phenotype–Genotype Approach to Predicting CYP450 and P-Glycoprotein Drug Interactions With the Mixed Inhibitor/Inducer Tipranavir/Ritonavir. Clinical Pharmacology and therapeutics [0009-9236] Dumond år: 2010		
Kommentar: Artikkelen gir informasjon om at induksjon og hemming av CYP2C9 er utelukket. Produsent angir i spørreskjema irreversibel hemming av CYP3A4 (men ikke grad) og angir at PXR/CAR affinitet er undersøkt og at tipranavir er ligand til PXR.		
FYLT UT SPØRRESKJEMA?	Ja (se vedlegg 7)	
KLASSIFIKASJON FØR HENVENDELSE:	PRP	
KLASSIFIKASJON ETTER HENVENDELSE:	PRP	
KONKLUSJON		
Henvendelsen resulterte i upublisert informasjon om irreversibel hemming av CYP3A4 og PXR affinitet som var avgjørende for klassifikasjonen. Klassifikasjon bekreftet.		

Tabell 3.5: Korrespondanse med Boehringer Ingelheim vedrørende henvendelse om utdypende farmakokinetisk informasjon for tipranavir.

FIRMA:	Janssen-Cilag	
LEGEMIDDELSUBSTANS:	darunavir (Prezista®)	
KONTAKTPERSON:	Stefan Lindbäck Nordic Therapeutic Area Director Virology	
HANDLING	DATO	KOMMENTAR
Firma kontaktet:	18. mars 2010	Se monografi i vedlegg 2.
Respons 1:	18. mars 2010	Se under
Etterspurt informasjon:	22. mars 2010	Etterspurt informasjon om induksjon av CYP3A4 og induksjon + irreversibel hemming av CYP2C9.
Respons 2:	22. mars 2010	Se under
ENDELIG SVAR MOTTATT VED STUDIENS SLUTT?		Ja
SVAR		
<u>Respons 1:</u>		
<p><i>"Darunavir (liksom alle idag anvendte proteasehæmmere) metaboliseres hovedsaklig via CYP3A4 og ges tillsammans med en sk booster vilket alltid är ritonavir. Eftersom ritonavir är en stark inhibitor av CYP3A4 förlångsammes metabolismen av proteasehæmmaren ledande till mindre gastro-intestinala biverkningar i kombination med högra plasmanivåer.</i></p> <p><i>Darunavir i sig är en inhibitor av CYP3A4 och givet tillsammans med ritonavir ses en 14 faldig ökning av darunavir AUC.</i></p> <p><i>Hurvida darunavir interagerar med CAR eller PXR tror jag inte är undersökt men eftersom en så uttalad inhibition av CYP3A4 ses så har det kanske ingen praktisk betydelse här?"</i></p>		
<u>Respons 2:</u>		
<p><i>"Efter mkt letande hittar jag följande i en review artikel (Brown et al. Clin Pharmacokinet 2009;48(4) s 214): In human liver microsomes, darunavir inhibits the activity of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6. In human hepatocytes, and in human subjects, darunavir induces CYP3A4 activity.(ref TMC114 Investigator brochure 2006)</i></p> <p><i>Darunavir ges ju alltid i kombination med lågdos ritonavir och den sammantagna effekten blir då en kraftig hämning av CYP3A4."</i></p> <p>Kommentar: Oppgir ingen data om induksjon eller hemming av CYP2C9. Heller ingen data på mekanisme for hemming av CYP3A4. Nyttig data angående induksjon av CYP3A4. Angir ikke grad av induksjon, men sier det er in vivo.</p>		
FYLT UT SPØRRESKJEMA?	Nei. Skjema fylt ut av Marianne Klausen på bakgrunn av informasjonen over. Se vedlegg 7.	
KLASSIFIKASJON FØR HENVENDELSE:	PSP	
KLASSIFIKASJON ETTER HENVENDELSE:	PRP	
KONKLUSJON		
Tilsendt artikkel gav nyttig informasjon som ikke stod oppført i monografien og var avgjørende for klassifikasjonen. Produsenten hadde ingen informasjon som ikke var publisert. Klassifikasjon endret.		

Tabell 3.6: Korrespondanse med Janssen-Cilag vedrørende henvendelse om utdypende farmakokinetisk informasjon for darunavir.

FIRMA:	Janssen-Cilag	
LEGEMIDDELSUBSTANS:	Etravirin (Intelence®)	
KONTAKTPERSON:	Stefan Lindbäck Nordic Therapeutic Area Director Virology	
HANDLING	DATO	KOMMENTAR
Firma kontaktet:	18. mars 2010	Se monografi i vedlegg 2.
Respons 1:	18. mars 2010	Se under
Etterspurt informasjon:	22. mars 2010	Uoverenstemmelse mellom svar i spørreskjema og informasjon i e-post og mistanke om misforståelse ved utfylling av spørreskjema.
ENDELIG SVAR MOTTATT VED STUDIENS SLUTT?	Nei	
SVAR		
<u>Respons 1:</u> "Som framgår av bifogade dokument (spørreskjema) är etravirine in vitro en svag inducerare av CYP3A4 och en svag inhiberare av CYP2C9 (ref Intelence SPC, Kakuda T et al. CROI 2008. Abstract 762. Schöller-Gyüre M et al. EACS 2007. Abstract P4.3/01.). Påverkan av CAR är inte undersökt. Indikationen för etravirine är i kombination med en bostrad proteashämmare (ritonavir stark inhibitor av CYP3A4) men etravirine använd också i praktiken ibland utan att kombineras med bostrad proteashämmare."		
Kommentar: Vedlagt informasjon oppgir at interaksjonsstudier viser ingen farmakokinetisk interaksjon med etravirin og substrater for CYP3A og CYP2C9. Har i spørreskjema svart at etravirin induserer CYP2C9, men sier i e-posten (over) at etravirin er en svak induktor av CYP3A4. Upublisert informasjon om at etravirin er en reversibel hemmer av CYP2C9 og at hemming av CYP3A4 er utelukket.		
FYLT UT SPØRRESKJEMA?	Ja (se vedlegg 7)	
KLASSIFIKASJON FØR HENVENDELSE:	PSP	
KLASSIFIKASJON ETTER HENVENDELSE:	PNP	
KONKLUSJON		
Tilsendt artikkel ga nyttig informasjon som ikke var oppført i monografien. Upublisert informasjon var avgjørende for klassifikasjonen. Klassifikasjon endret.		

Tabell 3.7: Korrespondanse med Janssen-Cilag vedrørende henvendelse om utdypende farmakokinetisk informasjon for etravirin.

FIRMA:	PharmaCoDane	
LEGEMIDDELSUBSTANS:	vinblastine (Velbe®)	
KONTAKTPERSON:	Lisbeth Wind Registration and QC pharmacist	
HANDLING	DATO	KOMMENTAR
Firma kontaktet:	23. mars 2010	Se monografi i vedlegg 2
Etterspurt svar 1:	19. april 2010	Til Lisbeth Wind
Etterspurt svar 2:	23. april 2010	Via telefon.
Respons 1:	28. april 2010	Henvendelsen er sendt til moderfirma i Tyskland.
Etterspurt svar 3:	7. mai 2010	Til Lisbeth Wind
Respons 2:	9. mai 2010	Lover å etterspørre svar videre i systemet.
Respons 3:		Se under
ENDELIG SVAR MOTTATT VED STUDIENS SLUTT?	Ja	
SVAR		
<p><u>Respons 3:</u></p> <p><i>"Vi har nu fået svar tilbage fra vort moderselskab. Desværre ikke et positivt svar, så vi har ingen yderligere oplysninger at bidrage med.</i></p> <p><i>Jeg er ked af at vi ikke kan hjælpe jer yderligere."</i></p>		
FYLT UT SPØRRESKJEMA?	Ja (se vedlegg 7)	
KLASSIFIKASJON FØR HENVENDELSE:	PSP	
KLASSIFIKASJON ETTER HENVENDELSE:	PSP	
KONKLUSJON		
Mottok informasjon om at firma ikke hadde gjort undersøkelser som kunne gi ønsket data. Klassifikasjon uendret.		

Tabell 3.8: Korrespondanse med PharmaCoDane vedrørende henvendelse om utdypende farmakokinetisk informasjon for vinblastine.

FIRMA:	H. Lundbeck AS	
LEGEMIDDELSUBSTANS:	sertindol (Serdolect®)	
KONTAKTPERSON:	Else Britt Berteig Regulatory Affairs and Pharmacovigilance Manager	
HANDLING	DATO	KOMMENTAR
Firma kontaktet:	8. mars 2010	Se monografi i vedlegg 2.
Respons 1:	17. mars 2010	Henvendelsen er videresendt til Danmark.
Respons 2:	20. mars 2010	Se under
ENDELIG SVAR MOTTATT VED STUDIENS SLUTT?	Ja	
SVAR		
<p><u>Respons 2:</u> "Svar fra vårt hovedkontor i Danmark: The answers to question 1 and 3 are no.</p> <p>The answer to the second question: One clinical pharmacology study of Sertindole as a potential CYP3A inhibitor has been performed. The results from that study showed that multiple doses of Sertindole (12 mg/day) only had minor effects on the pharmacokinetics of a single dose (1 mg) of the CYP3A substrate alprazolam. Although both Sertindole and alprazolam are substrate for CYP3A4, the results in this study suggest that Sertindole is not an inhibitor of the metabolism of alprazolam. Based on this, Sertindole is not considered a clinical relevant inhibitor of CYP3A.</p> <p>The study (Study no. M93-597 or 95120) is published in Wong SL et al. Lack of multiple dosing effect of Sertindole on the pharmacokinetics of alprazolam in healthy volunteers <i>Psychopharmacology</i> 1998; 135(3):236-41. (PDF is attached).</p> <p>Henviser videre til SPC.</p>		
FYLT UT SPØRRESKJEMA?	Ja (se vedlegg 7)	
KLASSIFIKASJON FØR HENVENDELSE:	PSP	
KLASSIFIKASJON ETTER HENVENDELSE:	PSP	
KONKLUSJON		
Tilsendt artikkel ga nyttig informasjon som ikke var oppført i monografien. Produsent har ingen informasjon utover publisert informasjon. Har ikke undersøkt induksjon av CYP3A4 eller PXR/CAR affinitet. Klassifikasjon uendret.		

Tabell 3.9: Korrespondanse med H. Lundbeck AS vedrørende henvendelse om utdypende farmakokinetisk informasjon for sertindol.

LEGEMIDDEL-SUBSTANS	PRODUSENT	PURRING OM SVAR (ANTALL)	SVAR MOTTATT, MEN BEHOV FOR OPPFØLGING	ENDELIG SVAR MOTTATT	ANTALL DAGER FØR ENDELIG SVAR MOTTATT	FYLT UT SPØRRE-SKJEMA	KONKLUSJON	KLASSIFIKASJON UENDRET/BEKREFTET/ENDRET SOM FØLGE AV MOTTATT INFORMASJON?
Laropiprant	MSD	1	Nei	Ja	58	Nei*	Vedlagt nyttig informasjon som ikke var oppgitt i monografien. Ingen ikke-publisert informasjon.	Endret
Darifenacin	Novartis	1	Ja	Nei	-	Nei*	Endelig svar ikke mottatt.	Uendret
Fosamprenavir	GlaxoSmithKline	2	-	Nei	-	-	Svar ikke mottatt.	-
Atazanavir	Bristol-Myers Squibb	-	Ja	Ja	28	Nei*	Firma hadde ikke gjort undersøkelser som kunne gi etterspurt data. Ingen ikke-publisert informasjon.	Bekreftet**
Tipranavir	Boehringer Ingelheim	3	Nei	Ja	54	Ja	Henvendelse gav nyttig publisert og upublisert informasjon.	Bekreftet**
Darunavir	Janssen-Cilag	-	Ja	Ja	4	Nei*	Vedlagt nyttig informasjon som ikke var oppgitt i monografien. Ingen ikke-publisert informasjon.	Endret
Etravirin	Janssen-Cilag	-	Ja	Nei		Ja	Resulterte i nyttig, upublisert informasjon og publisert informasjon som ikke var oppført i monografien. Endelig svar ikke mottatt.	Endret
Vinblastine	PharmaCoDane	3	Nei	Ja	47	Ja	Firma hadde ikke gjort undersøkelser som kunne gi etterspurt data. Ingen ikke-publisert data.	Uendret
Sertindol	H. Lundbeck AS	-	Nei	Ja	12	Ja	Vedlagt nyttig informasjon som ikke var oppgitt i monografien, men hadde ikke undersøkt all etterspurt data. Ingen ikke-publisert data.	Uendret

Tabell 3.10: Oversikt over hvilke henvendelser som ble besvart, om det medsendte spørreskjema ble benyttet når henvendelsen skulle besvares og om henvendelsen ga upublisert data.

*Spørreskjema utfyllt av den ansvarlige for studien på bakgrunn av e-post fra legemiddelprodusent. For nærmere informasjon, se det enkelte legemiddel.

** Klassifisering sannsynlig porfyriogent (SP) bekreftet.

Samtlige henvendelser ble videresendt til hovedkontor i utlandet og kontaktpersonene ved kontorene i Norge bistod med å etterspørre svar på henvendelsen hos disse der det var nødvendig. Seks av ni henvendelser resulterte i et endelig svar. I to (darifenacin og etravirin) av de tre henvendelsene som ikke resulterte i endelig svar, ble svar mottatt, men det var behov for oppfølging. Produsenten hos disse to svarte ikke på oppfølgende spørsmål innen tidsrammen for studien. Kun en henvendelse (fosamprenavir) sendte ingen svar innen tidsrammen for studien. Hos firmaene som gav endelig svar tok det gjennomsnittlig 34 dager fra henvendelsen ble sendt til endelig svar ble gitt. Antallet dager varierte fra 4 – 54 (se Tabell 3.10).

Fem av ni henvendelser krevdeurring om svar fordi svar ikke var gitt innen tidsrammen som ble avtalt over telefon ved første kontakt (Tabell 3.1). I tre (laropiprant, tipranavir og vinblastin) av disse tilfellene førteurringen frem til endelig svar på henvendelsen. Av de to resterende henvendelsene som ble purret på resulterte den eneurringen ikke i svar (darifenacin) mens den siste henvendelsen (fosamprenavir) representerer den eneste henvendelsen derurringen ikke førte frem til et svar. Fire av henvendelsene ble besvart uten behov forurringer, men tre av disse (atazanavir, darunavir og etravirin) krevde oppfølgende henvendelser på grunn av behov for utdypende informasjon, mangelfull data eller uklarheter rundt utfylling av spørreskjema.

Av ni henvendelser som ble sendt ut, ble det ved åtte av henvendelsene mottatt noe informasjon om legemiddelsubstansens farmakokinetikk i form av vedlagte artikler eller kildehenvisninger, selv om korrespondansen ikke endte med endelig svar for alle de åtte henvendelsene. Fire henvendelser ble besvart med utfylt spørreskjema. Skjema for de resterende fire henvendelsene ble fylt ut på bakgrunn av informasjon oppgitt i e-post.

To legemiddelfirma oppga informasjon som ikke var publisert (etravirin og tipranavir). De resterende seks legemiddelprodusentene som oppga farmakokinetisk informasjon, henviste til publisert informasjon. Tre av disse (laropiprant, darunavir og etravirin) henviste til publisert informasjon som ikke var oppgitt i monografien som ble utarbeidet og sendt med henvendelsen til legemiddelprodusenten. I ett tilfelle, for

etravirin, førte kombinasjonen av mottatt publisert og upublisert informasjon til at klassifikasjon ble endret. For tiprnavir førte mottatt upublisert informasjon til at klassifikasjonen som ble gjort før henvendelsen ble avklart. For to legemiddelsubstanser førte tilsendt publisert informasjon som ikke stod i monografien til at klassifikasjonen ble endret.

4 DISKUSJON

4.1 VALG AV LEGEMIDDELSUBSTANSER

De siste 20 årene har fokuset på farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner økt. Samtidig har økt kunnskap omkring mekanismer for induksjon og hemming av CYP-enzymet gitt legemiddelprodusentene et verktøy for å forutsi legemiddelinteraksjoner allerede tidlig i den prekliniske fasen i legemiddelutviklingen. Farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner kan forårsake alvorlige bivirkninger hos brukerne og det er derfor ønskelig å unngå, så langt det er mulig, legemiddelkandidater som har stort potensial for å hemme og/eller indusere CYP-enzym. Nåtidens legemiddelutvikling legger dermed store ressurser i farmakokinetiske studier for å kartlegge CYP-metabolisme hos et potensielt legemiddel. Det var ønskelig i denne studien å inkludere legemidler fra 2000 – 2009 fordi disse legemidlene har vært gjennom slik omfattende farmakokinetisk kartlegging før markedsføring. En legemiddelsubstans som ble inkludert i studien, vinblastin, fikk markedsføringstillatelse i Norge i 1961.⁵⁹ Denne ble inkludert i studien for å si noe om mengden data legemiddelprodusenten har angående metabolismen til et eldre legemiddel sammenlignet med legemidler som er utviklet i nyere tid.

Da klassifiseringsprosessen er arbeids- og tidskrevende, ble det vurdert at et utvalg i størrelsesorden ti legemidler ville falle innenfor tidsrammen for denne masteroppgaven. Forutsatt spredning i produsenter, ville studien kunne gi et innblikk i om legemiddelprodusentene har nyttig, upublisert informasjon og om de er villige til å gi fra seg denne informasjonen. Etter å ha klassifisert 48 ulike legemiddelsubstanser, tilfredsstilte ni kriteriene for studien (Se avsnitt 2.2). Av tidsmessige hensyn og fordi utvalget representerte åtte forskjellige legemiddelfirma,

ble det vurdert at ni legemiddelsubstanser var tilstrekkelig. Det ble derfor ikke forsøkt å finne et tiende legemiddel til studien.

Da legemiddelsubstansene skulle velges ut fra Statens legemiddelverks legemiddelanmeldelser, ble utvalget begrenset til ATC-gruppene A, C, J, N og M. Begrunnelsen for at nettopp disse ATC-gruppene ble valgt, er at gruppene omfatter mange legemidler. Samtidig består spesielt gruppe N av mange lipofile legemidler, noe som er gunstig med tanke på oksidativ levermetabolisme og inklusjonskriteriene i studien. I tillegg er dette ATC-grupper det er fokus på i legemiddelgruppen på NAPOS og dermed kunne studien bidra med nyttig informasjon til arbeidet som pågår parallelt hos NAPOS. Da en gjennomgang av disse gruppene ikke gav tilstrekkelig mange substanser, ble det supplert med substanser funnet ved litteraturgjennomgang og substanser som legemiddelgruppen på NAPOS hadde måttet klassifisere som mulig porfyrinogent (MP) grunnet manglende informasjon om metabolisme.

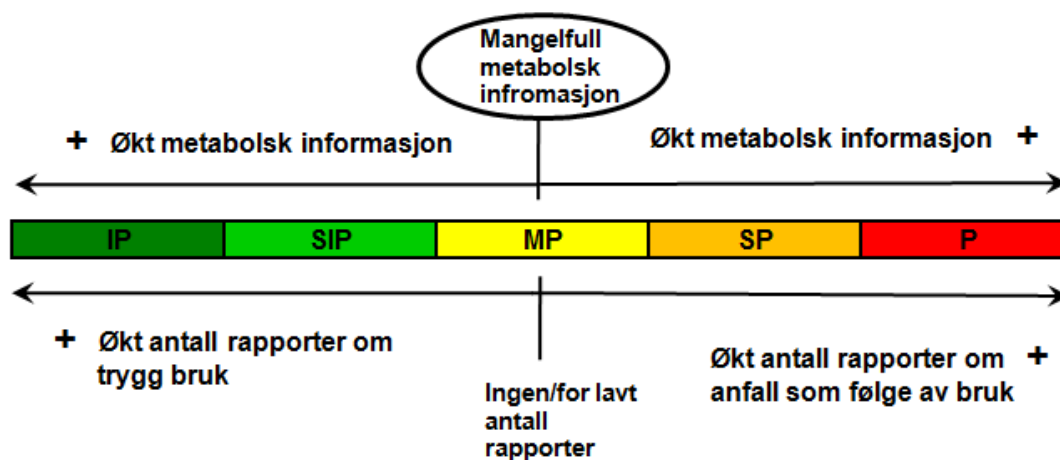
Det norske reseptregisteret gir en oversikt angående hvor hyppig ulike legemidler brukes i den norske befolkningen. Tabell 4.1 viser antallet personer som bruker legemidlene som ble inkludert i studien.⁶⁰ Legemidlene som ble inkludert i studien har relativt få brukere i Norge. Dette henger sammen med både det faktum at legemidlene er nye på markedet, og at de fleste brukes til å behandle sjeldne sykdommer. Ettersom prevalensen av akutt porfyri også er lav, er sannsynligheten for å finne rapporter om klinisk bruk hos porfyripasienter svært lav. Dermed blir den teoretiske informasjonen om legemiddelets metabolisme enda viktigere for å kunne gjøre en trygghetsklassifisering. Legemidlene brukes til å behandle alvorlige sykdommer som HIV, kreft og schizofreni, noe som gjør det enda viktigere at disse tilgjengeliggjøres for pasienter med en akutt porfyri. Fordi informasjon om trygge og uttrygge legemidler formidles til hele verden gjennom NAPOS legemiddeldatabase, vil også pasienter i andre land dra nytte av trygghetsklassifikasjonen av disse legemidlene.

LEGEMIDDEL	ANTALL BRUKERE (2009)		
	KVINNE	MANN	TOTALT
Emselex [®]	3922	1705	5627
Reyataz [®]	210	446	656
Serdolect [®]	114	72	186
Tredaptive [®]	16	53	69
Prezista [®]	12	42	54
Intelence [®]	0	9	9
Velbe [®]	0	0	0
Aptivus [®]	0	0	0
Telzir [®]	0	0	0

Tabell 4.1: Antall brukere i Norge i 2009 for hvert av de ni legemidlene som inngår i denne studien. Tallene er hentet fra Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret)

4.2 KLASSIFIKASJONSPROSESSEN

Inklusjonskriteriene for legemiddelsubstansene var at de etter trygghetsklassifisering ble klassifisert som mulig porfyrinogene (MP) eller eventuelt sannsynlig porfyrinogen (SP). Tilgang på eventuell ny informasjon kan øke graden av farmakologisk evidens og på den måten flytte klassifikasjonen nærmere ytterpunktene: porfyrinogent eller ikke-porfyrinogent (se Figur 4.1).



Figur 4.1: Trygghetsklassifisering av legemidler baseres på informasjon om legemiddelets metabolisme og kliniske rapporter på bruk hos pasienter med akutt porfyri. Summen av disse to utgjør grunnlaget for klassifisering. Dette medfører at dersom den farmakologiske informasjonen er tilstrekkelig stor og av tilstrekkelig god kvalitet, vil det kompensere for manglende klinisk evidens. God farmakologisk informasjon er viktig for å unngå en mellomklassifisering: Mulig porfyrinogen (MP). IP= Ikke porfyrinogen, SIP = Sannsynligvis ikke porfyrinogen, SP= Sannsynligvis porfyrinogen, P= Porfyrinogen. Figur utarbeidet fra annen figur med tillatelse fra Atle Brun.

Ifølge metoden for trygghetsklassifisering (Thunell et al.³²) kan et legemiddel klassifiseres som MP ved fire tilfeller (se Figur 1.7):

1. Legemiddelsubstansen har somatotrofiske effekter/påvirker den somatotrofiske akse.
2. Legemiddelsustansen forårsaker glukagonisk respons.
3. Mangler data angående CYP3A4/CYP2C9 affinitet og/eller kapasitet for å indusere ALAS1.
4. Farmakokinetisk data antyder evne til å indusere ALAS1 – men disse data er basert på dyrestudier.

Et legemiddel klassifiseres som SP dersom klinisk evidens tilsier at legemiddelet gir akutte anfall hos pasienter med akutt porfyri eller dersom humane farmakokinetiske data indikerer at legemiddelet kan indusere ALAS1. Fordi denne studien tok utgangspunkt i at legemiddelprodusentene kan ha upubliserte farmakokinetiske data, ble det fokusert på legemiddelsubstanser som klassifiseres som MP eller SP på bakgrunn av data vedrørende CYP3A4/CYP2C9 affinitet og videre dets kapasitet til å indusere ALAS1. Legemidler som klassifiseres som MP eller SP på bakgrunn av henholdsvis klinisk evidens og porfyrinogene endokrine effekter ble ikke inkludert.

I punkt 6 i flytskjema som beskriver trygghetsklassifikasjonen av legemidler (se Figur 1.7), vurderer man CYP3A4 og/eller CYP2C9 affinitet. Bakgrunnen for dette er klar; et legemiddel som er substrat for et eller begge disse store CYP-isoenzymene, kan potensielt indusere eller hemme enzymene irreversibelt i tilstrekkelig grad til sekundært å øke fluksen i hembiosyntesen og på denne måten utløse et anfall hos en pasient med akutt porfyri. Derfor ble legemidlene i denne studien valgt ut på bakgrunn av om legemiddelsubstansen er substrat av CYP2C9 og/eller CYP3A4. Imidlertid kan man ikke utelukke at også legemidler som ikke er substrat for et bestemt CYP-enzym, likevel kan hemme eller indusere enzymet. Under litteratursøk ble det funnet en rekke legemidler som har et mangfold av CYP-metabolismer (se Tabell 4.2).

LEGEMIDDELSUBSTANS	SUBSTRAT AV	HEMMER	INDUSERER
omeprazol	CYP2C19	CYP2C19	CYP1A2
aprepitant	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
tipranavir	CYP3A4	CYP3A4 CYP1A2 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6	CYP3A4
paclitaxel	CYP2C8, CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4
darunavir	CYP3A4	CYP2C9	
fenytoin	CYP2C9		CYP3A4
kinidin	CYP3A4	CYP2D6	
citalopram	CYP2C19	CYP2D6	
amiodaron	CYP3A4	CYP2C9, CYP3A4 og CYP2D6.	

Tabell 4.2: Tabell over legemiddelsubstanser som enten både induserer og hemmer samme CYP-enzym og hemmer eller induserer et annet CYP-enzym enn substansen selv metaboliseres av

Slik Tabell 4.2 illustrerer kan et legemiddel indusere et CYP-enzym og samtidig hemme et helt annet (omeprazol), hemme og indusere ulike CYP-enzym (omeprazol) eller hemme og indusere det samme enzymet (aprepitant, tipranavir, paclitaxel). Legemidler kan også hemme eller indusere andre enzym enn det legemiddelsubstansen selv metaboliseres av (fenytoin, kinidin, citalopram, amiodaron). Antakelsen gjort i metoden for trygghetsklassifisering om at et legemiddel sannsynligvis ikke er porfyrinogent dersom legemiddelsubstansen ikke har CYP3A4 og/eller CYP2C9 affinitet (se Figur 1.7), kan i enkelte tilfeller være risikabel. Ved å følge denne antakelsen i klassifikasjonsarbeidet oppstår en risiko for å overse et legemiddel som ikke metaboliseres av CYP3A4 og/eller CYP3A4, men som likevel kan være en induktor av for eksempel CYP3A4 og på den måten inneha potensielt porfyrinogene egenskaper. Imidlertid må det påpekes at slik mangfoldig hemming og induksjon av CYP-enzym er ikke representerer regelen, men heller unntaket. Like fullt illustrerer Tabell 4.2 at også legemidler som metaboliseres av andre CYP-enzym enn CYP3A4 og/eller CYP2C9 kunne vært inkludert i studien for å undersøke deres potensial til å indusere ALAS1 ved å påvirke CYP2C9 og

CYP3A4. Dersom en undersøker metabolismen til nyere legemidler, vil en enkelte ganger se at legemiddelprodusentene undersøker induksjon/hemming av andre CYP-enzymmer enn legemidlet er substrat for. Et eksempel er risperidon (2001) som metaboliseres av CYP2D6, men i SPC⁶¹ oppgir firmaet at de i tillegg har undersøkt legemiddelets potensial til å hemme blant annet CYP2C9 og CYP3A4. Dette kan ytterligere bekrefte at et legemiddel har potensiale til å påvirke andre CYP-enzymmer enn det selv er substrat av. Det bemerkes at Thunell et al.³² per i dag er de første og eneste som har publisert en metode for trygghetsklassifisering av legemidler for personer med genetisk disposisjon for akutt porfyri og metoden er derfor fortsatt under stadig utvikling. Disse betraktningene kan sees på som et innspill til mulige forbedringer.

Et spørsmål en kan stille seg når de farmakokinetiske data for en legemiddelsubstans vurderes er om legemiddelsubstansen kan hemme og indusere samme CYP-enzym, med andre ord; om man for eksempel kan utelukke hemming dersom induksjon er bekreftet. Mekanismene for induksjon og irreversibel hemming skulle ikke tilsa at dette er umulig.^{46, 56} Tabell 4.2 viser nettopp eksempler på at en legemiddelsubstans kan hemme og indusere samme enzym (omeprazol, tipranavir, paclitaxel). Ut fra disse observasjoner bør ikke irreversibel hemming utelukkes dersom induksjon er bekreftet, og omvendt. Det er derfor viktig å søke etter data for begge disse mekanismene under trygghetsklassifiseringen.

Et aspekt som ikke inngår i trygghetsklassifiseringen, men som kunne tenkes å innvirke på et legemiddels porfyrinogenisitet, er ulik genotype. Fem prosent av kaukasiere er det en kaller fenotypisk sakte metaboliserere.⁶² Sakte metaboliserere har en homozygot defekt i genene som koder for CYP2D6 eller CYP2C19 enzymene og dette resulterer i redusert metabolisme av legemiddelsubstanser som er substrat for disse.⁶² Hos disse personene vil derfor en annen metabolismevei enn den vanlige få større betydning. Dette illustreres for eksempel av omeprazol, som normalt metaboliseres av CYP2C19⁶³, mens hos personer som er sakte metaboliserere vil metabolismen penses over til CYP3A4.⁶⁴ Et legemiddel som normalt sett ikke metaboliseres av de store CYP3A4/CYP2C9 enzymene vil hos disse personene kunne metaboliseres av nettopp disse, og som konsekvens av dette potensielt fremkalle et akutt anfall dersom personen har en genetisk disposisjon for akutt

porfyri. Det kan også spekuleres i om dette eller andre genotype-fenotype manifestasjoner innen legemiddelmetabolisme kan være faktorer som har betydning for den variasjonen i sensitivitet for å få akutte anfall av legemidler som observeres blant porfyri pasienter (se avsnitt 1.4.5).

4.3 HENVENDELSE TIL INDUSTRIEN

Da metode for kontakt med legemiddelindustrien skulle utarbeides, ble det fokusert på følgende, generelle faktorer:

- At henvendelsen kortfattet skal forklare bakgrunnen for henvendelsen og viktigheten av denne.
- At det skal være enkelt og lite tidkrevende for produsenten å respondere på henvendelsen
- At det skal komme klart og tydelig frem hva prosjektansvarlig vet om farmakokinetikken til det aktuelle legemiddelet og spesifikt hva man derfor ønsker ytterligere informasjon om.

En valgte å la henvendelsen foregå skriftlig, per e-post. På denne måten kunne henvendelsen, om nødvendig, kunne videresendes innad i bedriften. I tillegg var det praktisk å få tilbakemeldingen elektronisk per e-post slik at man enkelt kunne holde oversikt over korrespondansen samtidig som det er en rask og effektiv måte å sende og motta data på. Før henvendelsen ble tilsendt firma, ble firmaet kontaktet per telefon. På denne måten ble kontakt med den personen som skulle håndtere henvendelsen oppnådd og henvendelsen kunne sendes direkte til denne personens e-postadresse. Tanken var at en muntlig forberedelse på henvendelsen skulle øke sjansen for å få svar, ved at den ansvarlige i firmaet fikk et visst forhold til den ansvarlige for studien, samtidig som at firmaet fikk en kort introduksjon til problemstillingen. Denne fremgangsmåten kan ha sørget for at alle firmaene responderte så positivt på henvendelsen som de gjorde. I alle tilfellene var kontaktpersonen på det norske/nordiske kontoret veldig behjelpelig med å forsøke å skaffe den informasjonen som ble etterspurt.

4.3.1 UTARBEIDELSE AV HENVENDELSESSKRIV

Henvendelsesskrivet som ble sendt ut til den enkelte legemiddelprodusent ble utformet på bakgrunn av det første punktet i de generelle faktorene som er nevnt over.

- At henvendelsen kortfattet skal forklare viktigheten av og bakgrunnen for henvendelsen.

Det ble lagt vekt på at leseren skulle forstå hvilken verdi en eventuell upublisert informasjon har for denne spesielle pasientgruppen og hva denne informasjonen skulle brukes til hos NAPOS. Man ønsket å forsikre legemiddelfirmaene om at å oppgi denne informasjonen ikke ville medføre negative konsekvenser for firmaet og markedsføringen av legemiddelet. I en klassifikasjonsprosess vil data som viser at for eksempel hemming av CYP2C9 er undersøkt, men avkreftet, være verdifullt. Det var derfor viktig å presisere at negative data, altså data som avkrefter enkelte typer metabolisme, har stor verdi for oss. Ved første kontakt med legemiddelfirma over telefon, ble det fra flere klart gitt uttrykk for at de satte pris på et skriftlig henvendelsesskriv slik at de kunne sette seg ordentlig inn i problemstillingen. Før utsendelse av henvendelsesskrivet ble dette skreddersydd hvert firma og hver legemiddelsubstans. Denne individualiseringen av skrevet, i motsetning til å bruke et standardskriv, kan ha bidratt til den gode responsraten i denne studien. Etter endt studie fremstår dermed henvendelsesskrivet som nyttig og velfungerende i bruk som en del av henvendelse til legemiddelindustrien når utfyllende opplysninger om legemiddelsubstansers metabolisme er ønsket.

4.3.2 SPØRRESKJEMA

Det ble tilstrebet at spørreskjemaet skulle være så kort og enkelt å fylle ut som mulig, samtidig som man innhentet den nødvendige informasjon. Særlig var man interessert i:

- Om legemidler inducerer CYP3A4 og/eller CYP2C9
- Om legemidler er irreversible hemmere av CYP3A4 og/eller CYP2C9
- Om legemidler påvirker kjernereseptorene PXR og/eller CAR

Det var viktig at spørsmålene var enkle og presise for å unngå misforståelser, samtidig som at spørsmålene måtte gi svar som er nyttige i

trygghetsklassifikasjonen. Under hvert spørsmål ble produsenten bedt om å legge ved data som bekrefter avkryssingen. Med vedlagte data kan man i større grad vurdere informasjonen som blir gitt ved for eksempel å undersøke om opplysningene er basert på in vitro studier eller in vivo studier. Hvilke celler som brukes i in vitro studier har stor betydning når det gjelder tolking og overførbarhet. For testing av CYP3A4 induksjon har det for eksempel vært vist at bruk av humane gir mer overførbare resultat enn bruk av celler fra rotte eller mus.⁶⁵ Tidligere ble kyllingembryo mye brukt for å måle danning av porfyrinmetabolitter ved eksponering av legemidlet.⁶⁶ Dette har man i dag gått bort fra grunnet dårlig overførbarhet til mennesker. Samtidig vil data som bekrefter avkryssingen kunne oppgi grad av induksjon eller irreversibel hemming; høyere grad øker porfyrinogenisiteten, mens en meget svak grad er nærmest neglisjerbar med tanke på ALAS1-induksjon.³² For at spørsmålene skulle komme tydelig og oversiktlig frem for produsenten, være lite tidkrevende å svare på og samtidig være enkle å bearbeide og bruke i etterkant, ble disse spørsmålene stilt i form av et svært enkelt, elektronisk spørreskjema i Excel (se vedlegg 5 og 6).

Hvert spørreskjema ble tilpasset det enkelte legemiddel. Dersom det i løpet av klassifiseringsarbeidet for eksempel var funnet informasjon som viste at legemidlet var en irreversibel hemmer, ble dette spørsmålet ikke inkludert. Av de åtte legemiddelfirmaene som svarte på henvendelsen før studieslutt, fylte fire produsenter ut spørreskjema. Janssen-Cilag produserer to av legemidlene som ble inkludert i denne studien; darunavir (Tabell 3.6) og etravirin (Tabell 3.7). For etravirin ble spørreskjema fylt ut, men ikke for darunavir. Svarene som ble krysset ut for etravirin stemte ikke overens med teksten som ble skrevet i e-posten. Det kan virke som om utfylleren har tenkt induksjon av CYP3A4, men feilaktig har fylt ut for induksjon av CYP2C9. Dette spørreskjemaet hadde ingen spørsmål om induksjon av CYP3A4, da dette var oppgitt i SPC. En slik misforståelse sees ikke ved de andre utfylte skjemaene. Alle spørsmålene i skjemaet har samme grafikk. Kanskje burde det presiseres tydeligere i spørreskjema hvilke CYP-enzym spørsmålet gjelder slik at misforståelser i større grad kan unngås. Hvorfor firmaet kun fylte ut skjema for det ene legemidlet er vanskelig å si. Muligens manglet de informasjonen som ble etterspurt. Alle spørsmålene ble ikke besvart i e-posten for dette legemidlet og både

svaret for darunavir og for etravirin krevde oppfølging i form av etterspørsel etter utdypende informasjon.

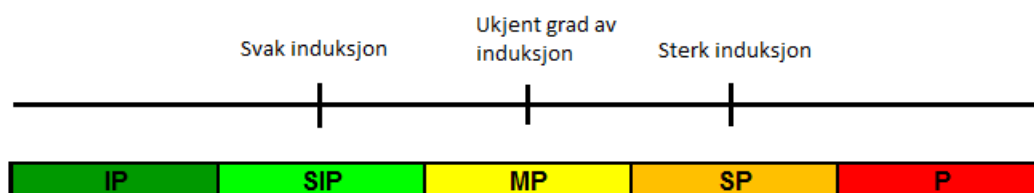
Produsentene av tipranavir (Tabell 3.5), vinblastin (Tabell 3.8) og sertindol (Tabell 3.9), fylte også ut spørreskjema. For sertindol og vinblastin fungerte spørreskjemaet bra, da avkryssingen stemte godt med informasjonen som ble oppgitt i e-posten. Svar på henvendelsen vedrørende tipranavir avdekket en svakhet ved spørreskjemaet. Det ble her krysset av for at legemiddelsubstansen hemmer CYP3A4 irreversibelt og for at tipranavir er en PXR-ligand. Vedlagt lå en artikkel⁶⁷ som bare kunne avkrefte CYP2C9 induksjon og hemming. Artikkelen sa ingenting om irreversibel hemming og PXR-affinitet. Altså resulterte henvendelsen i at prosjektansvarlig mottok upublisert informasjon, men produsenten hadde ikke lagt med data som kunne bekrefte funnet. Som følge har man ingen informasjon om grad av irreversibel hemming og i hvilken grad legemiddelsubstansen aktiverer PXR.

Ingen av produsentene som ble forespurt, la ved data som bekreftet upublisert informasjon. Dette kan tolkes som et uttrykk for at firmaet ikke ønsker å gi fra seg rådata som ikke er systematisk bearbeidet.

Halvparten av firmaene som svarte på henvendelsen, gjorde dette ved å fylle ut spørreskjema. Det var knyttet noe usikkerhet til besvarelsen til etravirin fordi utkryssingen i skjemaet ikke samsvarte med opplysningene i e-postkorrespondansen (se Figur 3.7 og vedlegg 7). Det kan virke som at utfylleren ikke har sett hvilket CYP-enzym spørsmålet gjaldt, og dermed krysset feil. Mangel på vedlagt data som bekrefter avkryssingen gjør at avkryssingen ikke kan verifiseres. Hvilket enzym spørsmålet angår bør presiseres tydeligere i spørreskjemaet. I vedlegg 8 er et forslag til forbedret spørreskjema.

Mangel på vedlagt data i svaret fra produsenten reduserer også nytteverdien av resultatene på grunn av manglende informasjon om grad av induksjon/irreversibel hemming. Grad av induksjon vil for eksempel ha mye å si for klassifikasjonen. Dette kan illustreres med et eksempel (se Figur 4.2): En legemiddelsubstans som kun finnes å være svak induktor av CYP3A4, vil ha neglisjerbar ALAS1-induksjon og legemiddelet klassifiseres som sannsynligvis ikke porfyrinogent (SIP). Derimot vil

klassifikasjonen bli sannsynligvis porfyrinogent (SP) hvis humane data indikerer sterk induksjon av CYP3A4. Dersom data vedrørende grad av induksjon og irreversibel hemming mangler, blir klassifikasjonen mulig porfyrinogent (MP). Dette er en klassifikasjon som gir lite informasjon til forskriver og bruker av legemiddelet annet enn at porfyrinogenisitet ikke kan utelukkes. Derfor bør det vurderes om spørreskjema bør modifiseres ved å legge til et spørsmål om grad av induksjon og irreversibel hemming slik at dette kan avklares (se forslag til forbedret spørreskjema i vedlegg 8).



Figur 4.2: Grad av induksjon av CYP3A4/CYP2C9 har stor betydning for trygghetsklassifikasjonen. IP= ikke porfyrinogent, SIP= sannsynligvis ikke porfyrinogent, MP= mulig porfyrinogent, SP= sannsynligvis porfyrinogent, P= porfyrinogent.

For to av fire henvendelser som ble besvart med spørreskjema, fungerte spørreskjema fint og var nyttig i klassifikasjonsarbeidet. Ut fra en totalvurdering vil spørreskjemaet, dersom det modifiseres med de forbedringer som er nevnt ovenfor, kunne fungere godt i rutinemessig bruk.

4.3.3 MONOGRAFIENE

Hensikten med å utarbeide monografier i dette prosjektet var todelt. For det første bidro monografiene til å gi en oversikt over alle data som var relevante for trygghetsklassifikasjonen. For det andre ga monografiene produsenten oversikt over hvilken informasjon som allerede var tilgjengelig vedrørende metabolismen og farmakokinetikken til den aktuelle legemiddelsubstansen. Derfor ble monografien til den respektive legemiddelsubstans lagt ved henvendelsesskrivet og spørreskjema. Da enkelte henvendelser ble besvart, hadde produsentene lagt ved publisert informasjon som allerede stod oppgitt i monografien. Svarene mottatt fra en del produsenter kan tyde på at monografien ikke nødvendigvis ble lest før henvendelsen ble besvart. Muligens burde det i henvendelsesskrivet eksplisitt nevnes at

monografien bør leses grundig før henvendelsen besvares. En annen mulighet kan være å forenkle monografien slik at kun informasjon som er relevant for produsenten står oppført. Samtidig er utarbeidelse av monografi noe som alltid inngår i klassifikasjonsarbeid og det vil det være tidsbesparende om monografien kan sendes til produsenten i sin nåværende form. Vurdering av ressursbruk taler derfor imot utarbeidelse av en forenklet utgave.

4.4 NYTTEVERDIEN AV UTFYLLENDE OPPLYSNINGER FRA LEGEMIDDELINDUSTRIEN

Åtte av ni henvendelser ble besvart med farmakokinetisk informasjon fra legemiddelprodusenten. Fordi to av produsentene ikke ga svar på oppfølgende henvendelser innen tidsrammen for denne masteroppgaven, resulterte seks av de åtte henvendelsene i endelig svar fra produsenten. To henvendelser førte til upublisert informasjon som var avgjørende for klassifikasjonen hos disse to legemiddelsubstansene; etravirin (se Tabell 3.7) fikk endret sin klassifikasjon og tipranavir (se Tabell 3.5) fikk bekreftet sin klassifikasjon. Til sammen fem av åtte henvendelser (inkludert etravirin og tipranavir) resulterte i nyttige, publiserte data som på forhånd ikke var oppsport av prosjektansvarlig og av den grunn ikke var oppgitt i monografien. For to av disse (darunavir og laropiprant) resulterte den publiserte informasjonen alene i endret klassifikasjon.

Fem av åtte legemiddelsubstanser fikk enten endret sin klassifikasjon, eller bekreftet sin klassifikasjon som sannsynlig porfyrinogene legemidler som følge av henvendelsen. Dette viser at henvendelsesprosessen var nyttig, selv om kun to henvendelser resulterte i upublisert informasjon. Søk etter publisert litteratur er en tidkrevende prosess. Det har i denne studien vist seg å være nyttig å henvende seg til legemiddelprodusenten også for publisert informasjon. Produsenten har naturlig nok en god oversikt over den litteraturen som omhandler sine spesifikke legemidler. Med hensyn til den upubliserte informasjonen, viste det seg at produsentene ikke oppga data som bekreftet avkryssingen, selv om dette var presisert i spørreskjemaet. Dette medfører en viss usikkerhet, siden denne informasjonen ikke var bekreftet av produsenten utover avkryssing i skjema og heller ikke vurderes for klinisk relevans av mottaker. Mistanker om feilkryssing og misforståelser rundt utfylling av skjema utgjorde en ytterligere usikkerhet. Den publiserte informasjonen som ble gitt fra

produsentene var slikt sett mer nyttig fordi det som oftest medførte en fullstendig redegjørelse for funnene.

Tre av åtte legemiddelprodusenter hadde ingen tilleggsinformasjon utover det som stod i monografien. Novartis henviste til The European Public Assessment Report (EPAR) og preparatomtalen (SPC) i sin besvarelse av henvendelsen vedrørende darifenacin.

Bristol-Myers Squibb (atazanavir) og PharmaCoDane (vinblastin) svarte at ingen undersøkelser var blitt gjort når det gjaldt henholdsvis induksjon av CYP2C9 og induksjon/irreversibel hemming av CYP3A4. Dette viser at en legemiddelsubstans evne til å indusere og hemme CYP-enzym ikke kan utelukkes dersom en ikke finner data som bekrefter dette. Manglende data kan simpelthen skyldes at legemiddelprodusenten ikke har undersøkt dette, slik tilfellet var for atazanavir og vinblastin.

Vinblastin har vært markedsført siden midten av 60-tallet og brukes i kreftbehandling.⁵⁹ Produsenten for vinblastin svarte i henvendelsen at de ikke hadde undersøkt legemiddelets evne til å indusere CYP3A4, hemme CYP3A4 irreversibelt eller om legemidlet aktiverte PXR/CAR (se Tabell 3.8). Dette var ikke overraskende, da omfanget av farmakologiske studier som ble gjennomført før markedsføring på 60-tallet ikke kan sammenlignes med de studier legemiddelindustrien gjør i dag. Svaret på denne henvendelsen kan indikere at teorien om at det eksisterer atskillig mer farmakologiske data om nyere legemidler sammenlignet med eldre, kan stemme. Nyten av å henvende seg til industrien for farmakologisk data er sannsynligvis forbeholdt legemidler som er utviklet de siste 15 årene og skyldes strengere regelverk for prekliniske studier av legemidler, kombinert med økt kunnskap omkring metabolisme og mekanismer for induksjon og hemming av CYP.

Kun en produsent (Boehringer Ingelheim – tipranavir) hadde undersøkt legemiddelsubstansens virkning på PXR og CAR (se vedlegg 7). Forståelsen av mekanismene rundt CYP-induksjon er forholdsvis ny kunnskap og mekanismene er fortsatt ikke fullstendig karakterisert. Av disse grunner var det lite overraskende at såpass få legemiddelprodusenter hadde data på dette. Økt fokus på

legemiddelinteraksjoner kan føre til at legemiddelprodusenter i større grad i fremtiden vil undersøke en legemiddelkandidats evne til å påvirke disse kjernereseptorene. I så fall kan det bli et svært nyttig bidrag i klassifikasjonsarbeidet i fremtiden, men det gjenstår en del arbeid når det gjelder hvordan slik informasjon skal benyttes i trygghetsklassifikasjonen.

Bristol-Myers Squibb nevnte i sin besvarelse på henvendelsen angående atazanavir (se Tabell 3.4) at de i sin bivirkningsdatabase hadde opplysninger om at atazanavir hadde utløst et akutt porfyrianfall hos en liten gutt på 23 måneder. Firmaet ble bedt om å sende data på dette skriftlig, og disse viste at gutten hadde omkommet under de kliniske studiene for dette legemiddelet. Årsaken til dødsfallet viste seg imidlertid ikke å være relatert til porfyri, og den angivelige porfyrisykdommen var svært mangelfullt beskrevet. I dette tilfellet var det altså ikke snakk om at legemiddelet hadde utløst et porfyrianfall. Det faktum at en produsent i sin database har registrert en hendelse knyttet opp mot betegnelsen porfyri kan tyde på at andre produsenter muligens kan ha "anfallsrapporter" i sin bivirkningsdatabase som kunne vært nyttig for NAPOS. Dersom så hadde vært tilfelle, ville problemet sannsynligvis vært at bivirkningsrapporten inneholder svært mangelfull informasjon. I tilfellet Bristol-Myers Squibb henviser til, opplyses det for eksempel ikke hva slags type porfyri det gjelder. Det stilles høye krav til kliniske anfallsrapporter i trygghetsklassifikasjonen. Anfallsrapporter fra bivirkningsdatabasen kan derfor være nyttig dersom det utvikles et samarbeid mellom NAPOS og industrien slik at NAPOS får tilgang til nødvendig informasjon.

Samtlige betraktninger over forutsetter at legemiddelindustrien ikke tilbakeholder informasjon. Inntrykket fra korrespondansen med produsenten var at de virkelig ønsket å bidra med informasjon som kunne være til hjelp for denne spesielle pasientgruppen. Typen data som ble etterspurt skulle ikke tilsi at det ville være nødvendig å tilbakeholde informasjon, men det kan selvsagt ikke utelukkes.

For å kunne vurdere nytteverdien av hele henvendelsesprosessen i et kostnadsperspektiv, er det nødvendig å se på arbeidsbelastning i form av tidsbruk veid opp mot mengden av utbytterike svar en til slutt sitter igjen med. Henvendelsen til industrien skal ideelt sett vært en del av klassifikasjonsprosessen. Monografien vil

være utarbeidet som en del av klassifiseringsarbeidet og dermed vil arbeidet som kreves i forbindelse med henvendelsen bestå av å ringe produsenten, skreddersy spørreskjema med de spørsmålene som er aktuelle, samt å individualisere henvendelsesskrivet. Som Tabell 3.10 illustrerer krever også henvendelsen ofte oppfølging, enten i form av purring eller i form av oppfølgende henvendelser. Kun ett legemiddel i studien ble besvart uten behov for oppfølging i noen form. Dermed kreves det at den som klassifiserer har god oversikt over korrespondansen med den enkelte produsent. All oppfølging krever også tid. I studien tok det i gjennomsnitt 34 dager å få endelig svar på henvendelsen. Tre måneder bør regnes som rimelig tid å få svar. I en periode på tre måneder vil det være mulig å følge opp henvendelsen på en tilfredsstillende måte. Siden en del henvendelser krever en god del oppfølgingsarbeid, bør det beregnes opptil tre timers arbeid per henvendelse. Ifølge legemiddelindustriens (LMI) tall, varierer antall nye virkestoff som har kommet på det norske markedet de siste ti årene fra 24 nye virkestoff i 2003 til 54 nye virkestoff i 2009.⁶⁸ Gjennomsnittlig kom det årlig 40 nye virkestoff på det norske legemiddelmarkedet i perioden 2000-2009. CYP3A4 metaboliserer omtrent 50% av alle legemidler som finnes på markedet.⁴⁴ Ut fra dette kan en anta at gjennomsnittlig 20 nye virkestoff som kommer på markedet årlig har CYP3A4 metabolisme. Det er vanskelig å anslå hvor mange av disse legemidlene det er aktuelt å sende en henvendelse på fordi man for et visst antall legemiddelsubstanser vil finne tilstrekkelig informasjon. Derfor beregnes arbeidsmengden ut fra at det for maksimalt 20 legemiddelsubstanser årlig vil være aktuelt å kontakte produsenten for utdypende informasjon. Dette tilsvarer til sammen 60 timers arbeid dersom tre timer beregnes for hver legemiddelsubstans.

Dersom en antar at responsraten og resultatene av henvendelsene blir den samme som for denne studien, vil ca 80-90% av henvendelser resultere i farmakologisk informasjon fra produsenten og omtrent 60% av disse henvendelsene vil resultere i at klassifikasjonen enten endres eller bekreftes. 60 timers arbeid vil dermed bidra til å gjøre mange nye legemiddelsubstanser tilgjengelige for pasienter med genetisk disposisjon for akutt porfyri eller avklare at disse legemidlene ikke bør brukes hos denne pasientgruppen. Slik veier nytten opp for kostnaden, i tid og penger, det medfører å henvende seg til produsenten. Dog gjenstår noen utfordringer som må avklares (se under). Det tar det tid å få svar på henvendelsene. Det vil derfor kun

være nyttig å henvende seg til industrien når en driver med systematisk revisjonsarbeid, det vil si, når hele ATC-grupper går gjennom. Slikt arbeidet pågår over tid. Det vil da være mulig å følge opp henvendelsene på en tilfredsstillende måte. Ved klassifikasjon som følge av en telefonhenvendelse fra sykehus/revirent/pasient, vil en henvendelse til industrien være uegnet på grunn av tidsperspektivet siden svar på slike henvendelser vanligvis bør foreligge innen en uke.

I denne studien ble det funnet at legemiddelprodusenter kan bidra med informasjon som er nyttig i arbeidet med trygghetsklassifisering av legemidler for personer med akutte porfyrier. Arbeidet som kreves for å innhente informasjonen er overkommelig, og kontakt med legemiddelindustrien ved manglende data bør inkluderes som en fast rutine i klassifikasjonsarbeidet. Imidlertid gjenstår følgende utfordringer:

- Spørreskjema bør utbedres for å redusere risikoen for misforståelser
- Manglende vedlegg med underbyggende data vedrørende upublisert metabolsk informasjon, begrenser troverdigheten og nytteverdien av den upubliserte informasjonen.
- Produsenten bør tydeligere oppfordres til å lese monografien for å unngå besvarelser med data som allerede er vurdert.
- Det kan ta lang tid å få svar på henvendelsen. Utbyttet av å henvende seg til legemiddelindustrien for utdypende farmakologisk informasjon er derfor størst ved systematiske revisjoner av legemidler.

KONKLUSJON

Alle legemiddelprodusentene var positive til henvendelsen. Denne studien viser at legemiddelprodusentene har nyttig informasjon som har betydning for trygghetsklassifikasjonen av legemidler for pasienter med en genetisk disposisjon for akutt porfyri. To av åtte legemiddelprodusenter hadde upublisert informasjon, men det er knyttet usikkerhet rundt troverdigheten til noe av denne informasjonen på grunn av misforståelser vedrørende utfylling av spørreskjema og manglende data som bekrefter informasjonen. Omtrent halvparten av henvendelsene resulterte i nyttig publisert informasjon som som uten bistand fra produsentene viste seg vanskelig å finne og som hadde betydning for klassifikasjonen. Denne studien viser også at dersom man ikke finner informasjon vedrørende induksjon/irreversibel hemming av CYP-enzymmer, er sannsynligvis årsaken at produsenten ikke har undersøkt dette. Induksjon og irreversibel kan ikke utelukkes uten at undersøkelser bekrefter dette.

REFERANSELISTE

1. Research Collaboratory for Structural Bioinformatics (RCSB). The Protein Data Bank (PDB). Sist oppdatert: 6. mars 2010 [sistert 10. mars 2010]; Tilgjengelig fra: <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?pdbId=1og5>
2. Anderson KE., Sassa S., Bishop DF., Desnick RJ. Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. I: Scriver CR., Beaudet A., Sly WS., Valle D.,(redaktører) The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8. utgave. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2991-3080.
3. Elder GH. Molecular genetics of disorders of haem biosynthesis. J Clin Pathol 1993, 46(11):977-81.
4. Gouya L, Puy H, Robreau AM. et al. Modulation of penetrance by the wild-type allele in dominantly inherited erythropoietic protoporphyria and acute hepatic porphyrias. Hum Genet 2004, 114(3):256-62.
5. Moore MR., McColl KEL., Rimington C., et al. Disorders of porphyrin metabolism. New York: Plenum Press; 1987: 144-54.
6. Andersson C. Acute intermittent porphyria in northern Sweden. A population based study. Umeå University; 1997.
7. Tollali G., Nielsen EW., Brekke OL. [Acute intermittent porphyria]. Tidsskr Nor Laegeforen 2002, 30;122(11):1102-5.
8. Mathews CK., Van Holde KE. Metabolism of Nitrogenous Compounds: Amino Acids, Porphyrins, and Neurotransmitters. I: Scanlan-Rohrer A., Parlante S., With L, (redaktør). Biochemistry. 2. Utgave. Menlo Park, CA: The Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc.; 1995. p. 767-72.
9. Berg JM. Tymoczko JL., Stryer L. The biosynthesis of Amino Acids. I: Ahr K (redaktør). Biochemistry. 6. Utgave. New York: Tenney S.; 2006.
10. Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. Br J Haematol 2006 135(3):281-92.
11. Thunell S. (Far) Outside the box: Genomic approach to acute porphyria. Physiol Res 2006 (55 (Suppl. 2)):43-66.
12. Smith SJ., Cox TM. Translational control of erythroid delta-aminolevulinatase synthase in immature human erythroid cells by heme. Cell Mol Biol. 1997(43):103-14.
13. Bishop DF, Henderson AS, Astrin KH. Human delta-aminolevulinatase: assignment of the housekeeping gene to 3p21 and the erythroid-specific gene to the X chromosome. Genomics 1990 7(2):207-14.
14. Kauppinen R. Porphyrias. Lancet. 2005 15-21;365(9455):241-52.
15. Bottomley S.S., Lee GR. Porphyria. I: Lee GR. Foerster J., Lukens J., Paraskevas F., Greer JP., Rodgers GM., (redaktør) Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1071-108.
16. Ventura P., Cappellini MD, Rocchi E., The acute porphyrias: a diagnostic and therapeutic challenge in internal and emergency medicine. Intern Emerg Med 2009 4(4):297-308.
17. Poh-Fitzpatrick MB. Molecular and cellular mechanisms of porphyrin photosensitization. Photodermatology 1986;3:148-57.
18. Elder GH., Hift RJ., Meissner PN. The acute porphyrias. Lancet. 1997 31;349(9065):1613-7.
19. Puy H., Gouya L., Deybach J-C. Porphyrias. Lancet. 2010 375:924 - 37.

- 20.** Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer (NAPOS) Hereditær koproporfyri (HCP). [Sisert 6. april 2010]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebergen.no/avd/napos/pasienter/hcp/hcp.htm>
- 21.** Waldenstrom J. The porphyrias as inborn errors of metabolism. *Am J Med* 1957;22.
- 22.** Goldberg A. Acute intermittent porphyria: A study of 50 cases. *Q J Med* 1959;28.
- 23.** Stein JA., Tschudy DP. Acute intermittent porphyria: A clinical and biochemical study of 46 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1970;49.
- 24.** Tishler PV., Woodward B., O'Connor J. et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry* 1985;142.
- 25.** Meyer UA., Schuurmans MM., Lindberg RL. Acute porphyrias: pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis* 1998;18:43-52.
- 26.** Soonawalla ZF., Orug T., Badminton MN., et al. Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* 2004;363:705-6.
- 27.** Aarsand AK., Mikalsen S., Sandberg S., Akutt intermitterende porfyri, symptomer og forebygging. (2007) [sisert 18. mai 2010]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsebergen.no/NR/rdonlyres/ef2qaz5iftjsgs4iqhrw6gigoxeqghecayy4xqgohviwqoyee6xlxyqwnrlvrjz6abdjhsgbd7qx7j/07SverreSandbergAIPSymptomervedakuttporfyriogforeb.pdf>
- 28.** Handschin C., Lin J., Rhee J. et al. Nutritional regulation of hepatic heme biosynthesis and porphyria through PGC-1alpha. *Cell*. 2005 26;122(4):505-15.
- 29.** Sandberg S., Brun A. Rutiner for sykehusbehandling av akutte porfyrianfall. 2008 [sisert 16. Mai 2010]; Tilgjengelig fra: <http://www.helsebergen.no/NR/rdonlyres/ehgupcsflj4c45r2ylbqooer4uey5b4pp2aumspswlmf4st5wr3p4j4whizgvmm4yomqpyrrory37p/Sykehusbehandlingavakuttporfyrianfall1.pdf>
- 30.** Anderson KE., Bloomer JR., Bonkovsky HL. et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005 15;142(6):439-50.
- 31.** Doss MO., Kuhnel A., Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism. *Alcohol Alcohol* 2000 35(2):109-25.
- 32.** Thunell S., Pomp E., Brun A.. Guide to drug porphrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *Br J Clin Pharmacol* 2007 64(5):668-79.
- 33.** Brun A. [Drugs and porphyria]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2003 23;123(20):2889-90.
- 34.** Anderson KE., Spitz IM., Bardin CW. et al. A gonadotropin releasing hormone analogue prevents cyclical attacks of porphyria. *Arch Intern Med* 1990 150(7):1469-74.
- 35.** Gross U., Honcamp M., Daume E. et al. Hormonal oral contraceptives, urinary porphyrin excretion and porphyrias. *Horm Metab Res* 1995 27(8):379-83.
- 36.** Savage MW., Reed P., Orrman-Rossiter SL. et al. Acute intermittent porphyria treated by testosterone implant. *Postgrad Med J* 1992 68(800):479-81.
- 37.** Seth AK., Badminton MN., Mirza D. et al. Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? *Liver Transpl* 2007 13(9):1219-27.
- 38.** Thunell S., Brun A. Legemidler og porfyri – historie (2008). [personlig kommunikasjon] Bergen, Norge.
- 39.** Sneader W. *Drug Discovery - A history*. Chichester, England: John Wiley & Sons Ltd.; 2005.
- 40.** Wetterberg L. Report on an international survey of safe and unsafe drugs in acute intermittent porphyria. I: Doss M., Nawrocki P. (redaktør). *Porphyrias in Human Diseases - Reports of the Discussions*. Marbourg, Germany; 1976. p. 191-202.

- 41.** Nasjonalt kompetansesenter for porfyrisykdommer. The Drug Database for Acute Porphyria. 2010 [sitert 18.mai 2010]; Available from: <http://www.drugs-porphyria.org/>
- 42.** Gibson GG., Skett P. Enzymology and molecular mechanisms of drug metabolism reactions. Introduction to Drug Metabolism. 3. utgave. Cheltenham, United Kingdom: Nelson Thornes Publishers; 2001.
- 43.** Gibson GG., Skett P. Pathways of Drug Metabolism. Introduction to Drug Metabolism. 3. utgave Cheltenham, United Kingdom: Nelson Thornes Publishers; 2001. p. 1-34.
- 44.** Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1999;39:1-17.
- 45.** Bertilsson G., Heidrich J., Svensson K. et al. Identification of a human nuclear receptor defines a new signaling pathway for CYP3A induction. Proc Natl Acad Sci U S A 1998 13;95(21):12208-13.
- 46.** Willson TM., Kliewer SA. PXR, CAR and drug metabolism. Nat Rev Drug Discov 2002 1(4):259-66.
- 47.** Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11. utgave: The MacGraw-Hill Companies Inc; 2006.
- 48.** Kliewer SA., Moore JT., Wade L. et al. An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway. Cell 1998 9;92(1):73-82.
- 49.** Jones SA., Moore LB., Shenk JL. et al. The pregnane X receptor: a promiscuous xenobiotic receptor that has diverged during evolution. Mol Endocrinol 2000 14(1):27-39.
- 50.** Moore L., Goodwin B., Jones SA. et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. Proc Natl Acad Sci U S A 2000 20;97(13):7500-2.
- 51.** Lehmann JM., McKee DD., Watson MA. et al. The human orphan nuclear receptor PXR is activated by compounds that regulate CYP3A4 gene expression and cause drug interactions. J Clin Invest 1998 1;102(5):1016-23.
- 52.** Waxman DJ. P450 gene induction by structurally diverse xenochemicals: central role of nuclear receptors CAR, PXR, and PPAR. Arch Biochem Biophys 1999 1;369(1):11-23.
- 53.** Ferguson SS., LeCluyse EL., Negishi M. et al. Regulation of human CYP2C9 by the constitutive androstane receptor: discovery of a new distal binding site. Mol Pharmacol 2002 62(3):737-46.
- 54.** Podvinec M., Handschin C., Looser R. et al. Identification of the xenosensors regulating human 5-aminolevulinic synthase. Proc Natl Acad Sci U S A 2004 15;101(24):9127-32.
- 55.** Zhou S., Yung Chan S., Cher Goh B. et al. Mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 by therapeutic drugs. Clin Pharmacokinet 2005;44(3):279-304.
- 56.** Masubuchi Y., Horie T. Toxicological significance of mechanism-based inactivation of cytochrome p450 enzymes by drugs. Crit Rev Toxicol 2007 37(5):389-412.
- 57.** Riley RJ., Grime K., Weaver R.. Time-dependent CYP inhibition. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2007 3(1):51-66.
- 58.** Statens Legemiddelverk. Legemiddelanmeldelser. [sitert 19. Mai 2010] Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_15968.aspx?filterBy=CopyToGeneral
- 59.** Statens Legemiddelverk. Summary of Product Characteristics (SPC) - Velbe®. Sist oppdatert: 5. januar 2004 [sitert 15. mai 2010]; Tilgjengelig fra:

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?Se archID=c2c50829-2b42-4a6f-82f2-48bef5a1508b

60. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Nasjonalt reseptbasert legemiddelregister (Reseptregisteret). 2009 [sitert 11. mai 2010]; Tilgjengelig fra: www.reseptregisteret.no

61. Statens Legemiddelverk. Summary of Product Characteristics (SPC) - Risperdal®. Sist oppdatert: 28.05.2009 [sitert 16. Mai 2010]; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?Se archID=2beb912d-9be3-4263-994a-4b4a1c6ba37f

62. Gibson GG., Skett P. The clinical relevance of drug metabolism. Introduction to Drug Metabolism. 3. utgave. Cheltenham, UK: Nelsen Thornes Publishers; 2001. p. 203-40.

63. Statens Legemiddelverk. Summary of Product Characteristics (SPC) - Omeprazol Sandoz®. Sist oppdatert 21. september 2009 [sitert 18.mai 2010]; Tilgjengelig fra: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?Se archID=9d99c552-e1d1-41ae-8461-2588d7e5c29f#SPCHUMAN_05_02

64. Christensen H. (Professor, avdeling for farmasøytisk biovitenskap, Universitetet i Oslo) Genotype og CYP-metabolisme (2010). [personlig kommunikasjon] Bergen, Norge.

65. LeCluyse EL. Human hepatocyte culture systems for the in vitro evaluation of cytochrome P450 expression and regulation. Eur J Pharm Sci 2001 13(4):343-68.

66. de Verneuil H., Deybach JC., Phung N. et al. Study of anaesthetic agents for their ability to elicit porphyrin biosynthesis in chick embryo liver. Biochem Pharmacol 1983 15;32(6):1011-8.

67. Dumond JB., Vourvahis M., Rezk NL. et al. A Phenotype-Genotype Approach to Predicting CYP450 and P-Glycoprotein Drug Interactions With the Mixed Inhibitor/Inducer Tipranavir/Ritonavir. Clin Pharmacol Ther 2010 Feb 10.

68. Legemiddelindustrien. Tall of fakta 2010 - legemidler og helsetjeneste. Oslo: Legemiddelindustrien (LMI); 2010.

VEDLEGG

VEDLEGG 1: Liste over legemidler som ble vurdert i studien.....	69
VEDLEGG 2: Monografier.....	73
VEDLEGG 3: Eksempel på henvendelsesskriv (norsk).....	92
VEDLEGG 4: Eksempel på henvendelsesskriv (engelsk).....	94
VEDLEGG 5: Eksempel på spørreskjema (norsk).....	96
VEDLEGG 6: Eksempel på spørreskjema (engelsk).....	99
VEDLEGG 7: Svar på spørreskjema.....	102
VEDLEGG 8: Forslag til utbedret spørreskjema (norsk og engelsk)....	118

VEDLEGG 1

Liste over legemidler som ble vurdert i studien

Legemiddelsubstanser hentet fra Statens legemiddelverks legemiddelanmeldelser				
ATC	Legemiddel-substans	Handels-navn	Klassifikasjon	Generelt rasjonale
A06A H01	Metylnaltreksonbromid	Relistor [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
A08A A10	sibutramin	Reductil [®]	SIP	Insignifikant/ingen induksjon eller hemming
A08A B01	orlistat	Alli [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme. 83% uforandret i urin.
A10A B06	insulin glulisin	Apidra [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
A10B D03	rosiglitazon + metformin	Avandamet [®]	SIP	Insignifikant/ingen induksjon eller hemming
A10B D07	sitagliptin + metformin	Janumet	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
A10B D08	vildagliptin	Eucreas [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
A10B H01	sitagliptin	Januvia [®] .	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
A10B H02	vildagliptin	Galvus [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme.
A10B X04	exenatid	Byetta [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme.
C01E B17	ivabradin	Corlentor [®]	-	Utgått fra markedet
C10A C04	colesevelam	Cholestagel [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
C10A D52	laropiprant	Tredaptive [®]	MP	Se monografi (vedlegg 2)
C10A X09	ezetimib	Ezetrol [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
J01X X09	daptomycin	Cubicin [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
J07B M01	humant papillomavirus	Gardasil [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
M01A X05	glukosamin	Gluxine [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
M05B A06	ibandronsyre	Bonviva [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
M05B A06	risedronsyre	Optinate [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
M05B A08	zoledronsyre	Aclasta [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme

N02A B03	fentanyl	Abstral [®]	SIP	Lav levereksponering
N03A X16	pregabalin	Lyrica [®]	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
N04B C09	rotigotin	Neupro [®]	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
N05A E03	sertindol	Serdolect [®]	MP	Se monografi (vedlegg 2)
N05A X08	risperidon	Risperdal [®]	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
N05A X12	aripiprazol	Abilify [®]	SIP	Insignifikant/ingen induksjon eller hemming
N05C H01	melatonin	Circadin [®]	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
N06A X12	bupropion	Wellbutrin [®]	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
N06A X21	duloksetin	Cymbalta [®]	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
N06B A09	atomoksetin	Strattera [®]	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
N06D A03	rivastigmin	Exelon [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
N07B A03	vareniklim	Champix [®]	IP	Mangler CYP-metabolisme
N07B C51	buprenorfin + nalokson	Suboxone [®]	PNP	Sannsynligvis insignifikant leverpåvirkning

Legemiddelsubstanser legemiddelgruppen hos NAPOS arbeider med				
ATC	Legemiddel-substans	Handelsnavn	Klassifikasjon	Generelt rasjonale
C01E B19	icatibant	Firazyri®	IP	Mangler CYP-metabolisme
G04B D10	darifenacin	Emselex®	MP	Se monografi. Vedlegg 2
L01A A03	cytarabin	Cytarabin®	IP	Mangler CYP-metabolisme
L01B A01 L04A X03	metotreksat	Methotreksate®	IP	Mangler CYP-metabolisme
L01B C01	cytarabin	Cytarabin®	IP	Mangler CYP-metabolisme
L01C A01	vinblasine	Velbe®	MP	Se monografi. Vedlegg 2
N06B A02	dexamfetamin	Dexedrine®	SIP	Ingen/svært lite CYP2C9 og eller CYP3A4 metabolisme.
-	lomustin	-	-	Ikke markedsført i Norge
-	Metoksy-psoralen	-	-	Ikke markedsført i Norge
-	tioguanin	-	-	Ikke markedsført i Norge
Legemiddelsubstanser som tilfredsstillter inklusjonskriteriene og som ble funnet under gjennomgang av litteratur som omhandlet farmakokinetiske legemiddelinteraksjoner.				
J05A E07	fosamprenavir	Telzir®	MP	Se monografi. Vedlegg 2
J05A E08	atazanavir	Reyataz®	SP	Se monografi. Vedlegg 2
J05A E09	tipranavir	Aptivus®	SP	Se monografi. Vedlegg 2
J05A G04	etravirine	Intelence®	MP	Se monografi. Vedlegg 2
J05A E10	darunavir	Prezista®	MP	Se monografi. Vedlegg 2

VEDLEGG 2

Monografier

Laropiprant (Tredaptive [®]).....	74
Darifenacin (Emselex [®]).....	76
Fosamprenavir (Telzir [®]).....	78
Atazanavir (Reyataz [®]).....	80
Tipranavir (Aptivus [®]).....	82
Darunavir (Prezista [®]).....	84
Etravirine (Intelence [®]).....	86
Vinblastine (Velbe [®]).....	88
Sertindol (Serdolect [®]).....	90

Laropiprant - C10AD52

Substance:

Laropiprant

ATC code:

C10AD52

Classification:

NC – Not Classified

Rationale for risk classification:

-

Classification in pilot study:

PSP – Possibly porphyrinogenic

Rationale for risk classification:

Incubations of laropiprant with recombinant human CYPs suggested metabolism involvement of CYP3A4, with a minor contribution from CYP2C9 isoforms. Conflicting data on CYP3A4 induction and CYP2C9 inhibition. No data on mechanism for CYP2C9 inhibition or CYP2C9 induction. No time dependent inhibition of CYP3A4 activity. No data on PXR/CAR affinity.

Chemical description:

A benzosulfon.

Therapeutic characteristics:

Laropiprant is a prostaglandin D₂ receptor 1 antagonist that inhibits nicotinic-acid induced flushing. Is available in a modified-release combination preparation containing laropiprant 20 mg with nicotinic acid 1000 mg to reduce the flushing that occurs when nicotinic acid is used in high doses for the treatment of hyperlipidaemias. Administered orally. Common adverse reactions of Tredaptive[®] that can be confused with an acute porphyric attack are gastrointestinal disturbances such as diarrhoea, nausea, dyspepsia and vomiting.

Extent of hepatic exposure:

Sufficient. Daily dose: 20 – 40 mg

Metabolism and pharmacokinetics:

Laropiprant is metabolised primarily via acyl glucuronidation, with a component of oxidative metabolism. Incubations of laropiprant with recombinant human CYPs suggested major involvement of CYP3A4, with minor contribution from CYP2C9 isoforms (EPAR).

The in vitro assessment of laropiprant's ability to interact with CYP450 enzymes showed that the drug is a moderate CYP2C8 and a weak CYP2B6, CYP2C9 inhibitor (EPAR). In vitro laropiprant did not demonstrate a time-dependent inhibition of CYP3A4 activity, but was shown to be its moderate inducer (EPAR). In experiments with human liver microsomes laropiprant did not inhibit CYP1A2-, CYP2B6-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP2E1- and CYP3A4-mediated reactions (EPAR). ***Is or is not laropiprant an inhibitor of CYP2C9? Only in vitro? Mechanism of inhibition? Induction?***

An interaction study on rosiglitazone conclude that laropiprant does not inhibit CYP2C8-mediated metabolism (Jules I. Schwartz et al.). Clinical studies did not significantly alter the pharmacokinetics of midazolam, simvastatin, warfarin, digoxin, oral contraceptives or rosiglitazone, therefore laropiprant has a low propensity for perpetrating drug interactions with substrates of CYP3A4, CYP2C8 and CYP2C9 (EPAR).

The pharmacokinetics of midazolam, a CYP3A4 substrate, is not affected by multiple doses of coadministered laropiprant, indicating that laropiprant is neither an inducer nor an inhibitor of CYP3A4. (EPAR)

Effect on nuclear receptors?

Inhibitor of CYP2C9 or not?

Inducer of CYP3A4 or not?

Rendic: Not listed.

Preclinical data on porphyrinogenicity:

None

Summary of other guidance on prescribing (porphyria drug lists):

European Porphyria Initiative: Not listed

Porphyria South Africa: Not listed

Martindale: No guidance on prescribing.

Personal communications:

None

Published clinical experience:

None

EPNET drug reports:

No reports on use.

References:

- *European public assessment report (EPAR):* Tredaptive, European Medicines Agency (EMA) [online]. Available from URL:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tredaptive/H-889-en6.pdf>

[Accessed 2010 Mar 7]

- *Jules I. Schwartz, Mark Stroh et al.* Effects of Laropiprant, a Selective Prostaglandin D2 Receptor 1 Antagonist, on the Pharmacokinetics of Rosiglitazone.

- *Sweetman, S.C.*, editor. Martindale: The complete drug reference. [online] Laropiprant. Pharmaceutical Press 2010. [Accessed 2010 Mar 7].

- *Rendic, S.* Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. Drug metabolism reviews 2002; 34 (1&2), 83-448.

Last edited (internal use only):

2010-04-03

Editorial space (internal use only):

Printed date:

2010-04-03

Darifenacin – G04BD10

Substance:

Darifenacin

ATC code:

G04B D10

Classification:

NC – Not Classified

Rationale for risk classification:

-

Classification in pilot study:

PSP – Possibly porphyrinogenic

Rationale for risk classification:

Darifenacin is metabolised by hepatic CYP3A4. Darifenacin has shown in vitro to be a weak CYP3A4 inhibitor (no data on mechanism). No data on induction of CYP3A4 or affinity to PXR/CAR.

Chemical description:

Lipophilic base; dihydrobenzofuranyl pyrrolidinium acetamide.

Therapeutic characteristics:

Darifenacin is an anticholinergic agent used in the management of urinary frequency, urgency, and incontinence in detrusor instability. It is given orally as the hydrobromide. Common adverse reactions of darifenacin that can be confused with an acute porphyric attack are constipation, dyspepsia, hypertension, abdominal pain and nausea. Side effects such as reduced appetite may be potentially porphyrinogenic through reduction in caloric intake.

Extent of hepatic exposure:

Sufficient. Daily dose: 7,5 – 15 mg.

Metabolism and pharmacokinetics:

Darifenacin is metabolised in the liver by the cytochrome P450 isoenzymes CYP2D6 and CYP3A4 (Martindale, SPC, EPAR, Skerjanec A.). Most of a dose is excreted as metabolites in the urine and faeces (Martindale, Skerjanec A.). Darifenacin itself is also a moderate inhibitor of CYP2D6 (Martindale, SPC).

Darifenacin has shown in vitro potential to inhibit metabolism mediated by CYP3A4 (IC₅₀ = 5,3 -43 µmol/L) and CYP2D6 (IC₅₀ = 1,7-6 µmol/L) (Skerjanec A.). The effect of darifenacin and its circulating metabolites on cytochrome P450 activity has been investigated in vitro using a series of substrates. According to the results darifenacin inhibited CYP3A4 (EPAR). But on the other hand, based on the midazolam and oral contraceptive hormones studies (Salvatore S.), it is concluded that darifenacin is a weak CYP3A4 inhibitor, but does not inhibit the CYP3A4 isoenzyme at clinically relevant concentrations (EPAR, Skerjanec A., SPC).

An inducer of CYP 3A4?

Mechanism of inhibition CYP3A4?

Substrate to nuclear receptors PXR/CAR?

Preclinical data on porphyrinogenicity:

None

Summary of other guidance on prescribing (porphyria drug lists):

European Porphyria Initiative: Not listed

Porphyria South Africa: Not listed

Martindale: No guidance on use

Personal communications:

Published clinical experience:

None

EPNET drug reports:

No reports on use.

References:

- *European public assessment report (EPAR): Emselex*, European Medicines Agency (EMA) [online]. Available from URL:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/emselex/12256904en6.pdf>

[Accessed 2010 Mar 19].

- *Novartis - Summary of Product Characteristics (SPC)* [online]. Available from URL:

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=976b748f-52de-4c13-aaf8-88ccf5769745 [Accessed 2010 Mar 19].

- *Rendic, S.* Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. *Drug metabolism reviews* 2002; 34 (1&2), 83-448.

- *Salvatore S.* Darifenacin does not affect the pharmacokinetics of a combined oral contraceptive (Microgynon) in healthy women. *International Urogynecology Journal*. 2001;12(suppl 3):S32.

- *Skerjanec A.* The Clinical Pharmacokinetics of Darifenacin. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (4) 325-350.

- *Sweetman, S.C.*, editor. *Martindale: The complete drug reference*. [online] Darifenacin. Pharmaceutical Press 2010. [Accessed 2010 Mar 19]

Last edited (internal use only):

2010-16-03

Editorial space (internal use only):

Printed date:

2010-22-03

Fosamprenavir – J05AE07

Substance:

Fosamprenavir

ATC code:

J05AE07

Classification:

NC – Not Classified

Rationale for risk classification:

-

Classification in pilot study:

PSP – Possibly porphyrinogenic

Rationale for risk classification:

Amprenavir is metabolised by hepatic CYP3A4 and CYP2C9 with less than 1% excreted unchanged in urine. Is a modest, competitive inhibitor of CYP3A4 in human liver microsomes. Potentially a mild CYP3A4 inducer. No data on irreversible inhibition and induction of CYP2C9. No data on PXR/CAR affinity.

NB! Is coadministered with ritonavir in therapeutic use.

Chemical description:

Phosphonoxy N,N-disubstituted (hydroxyethyl) amino sulphonamide nonpeptide HIV protease inhibitor.

Therapeutic characteristics:

Fosamprenavir is a prodrug of amprenavir, which is an HIV-protease inhibitor with antiviral activity against HIV. Fosamprenavir is used in the treatment of HIV infection and AIDS. Viral resistance emerges rapidly when fosamprenavir is used alone, and it is therefore used with other antiretrovirals. It is given orally as the calcium salt. Common adverse reactions of amprenavir that can be confused with an acute porphyric attack are gastrointestinal disturbances such as abdominal pain, diarrhoea and nausea. Side effects such as vomiting and reduced appetite may be potentially porphyrinogenic through reduction in caloric intake.

Extent of hepatic exposure:

Sufficient. Daily dose: 1.4 g (= 1,2 g amprenavir)

Metabolism and pharmacokinetics:

Amprenavir is metabolised by hepatic cytochrome P450 isoenzyme CYP3A4 (Martindale, EMEA), with less than 1 % excreted unchanged in urine (SPC). CYP2D6 and CYP2C9 also appear to participate in amprenavir metabolism, although to lesser extent (Decker C.J. et al.)

The inhibition of 6 α -hydroxylation of testosterone (a selective marker activity for CYP3A isozymes) by amprenavir was found to be competitive in human liver microsomes (Decker C.J. et al.). It is a modest inhibitor of the cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4 and CYP2C19 (Martindale), and is potentially a mild CYP3A4 inducer (EMEA). Because ritonavir is a more potent CYP3A4 inhibitor than amprenavir, the metabolic interaction profile for ritonavir may dominate when fosamprenavir and ritonavir are coadministered (SPC).

Not listed in Rendic.

Mechanism based inhibition of CYP3A4?

Induction/inhibition CYP2C9?

PXR/CAR?

Preclinical data on porphyrinogenicity:

Summary of other guidance on prescribing (porphyria drug lists):

European Porphyria Initiative: Not listed

Porphyria South Africa: Avoid: High risk

Martindale: No guidance on use

Personal communications:

Published clinical experience:

None.

EPNET drug reports:

No reports on use

References:

- *Decker C.J., Laitinen L.M., Bridson G.W., Raybuck S.A., et al. Metabolism of Amprenavir in Liver Microsomes: Role of CYP3A4 Inhibition for Drug Interactions. Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 87, No. 7, July 1998.*

- *European public assessment report (EPAR): Telzir, European Medicines Agency (EMA) [online]. Available from URL:*

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/telzir/132504en6.pdf> [Accessed 2010 Mar 18]

- *Hoetelmans R., Lasure A. et al. The effect on TMC114, a potent next-generation HIV protease inhibitor, with low-dose ritonavir on atorvastatin pharmacokinetics. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC, USA (30 October – 2 November 2004) (Abstract and poster H-865).*

- *GlaxoSmithKline AS - Summary of Product Characteristics (SPC) [online]. Available from URL:*

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=eb013c14-b384-4ae1-bcf8-565b1e9e359a [Accessed 2010 Mar 18].

- *Rendic, S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. Drug metabolism reviews 2002; 34 (1&2), 83-448.*

- *Sweetman, S.C., editor. Martindale: The complete drug reference [online]. Fosamprenavir. Pharmaceutical Press 2010. [Accessed 2010 Mar 18].*

Last edited (internal use only):

2010-18-03

Editorial space (internal use only):

Printed date:

2010-22-03

Atazanavir – J05AE08

Substance:

Atazanavir

ATC code:

J05AE08

Classification:

NC – Not Classified

Rationale for risk classification:**Classification in pilot study:**

PRP – Probably porphyrinogenic

Rationale for risk classification:

Atazanavir is mainly metabolised by CYP3A4. Atazanavir was determined to be a competitive inhibitor of CYP3A4 and is listed as a clinically important mechanism-based CYP3A4 inhibitor. Is a competitive inhibitor of CYP2C9, but not at relevant clinical plasma concentrations. Show little or no capacity to function as a mechanism-based inhibitor of CYP2C9 and is not a CYP3A4 inducer.

NB! Is coadministered with ritonavir in therapeutic use.

Chemical description:**Therapeutic characteristics:**

Atazanavir is an HIV-protease inhibitor with antiviral activity against HIV-1. It is used in the treatment of HIV infection and AIDS. Viral resistance emerges rapidly when atazanavir is used alone, and it is therefore used with other antiretrovirals. Atazanavir is given orally as the sulphate. Common adverse reactions of atazanavir that can be confused with an acute porphyric attack are gastrointestinal disturbances such as abdominal pain, diarrhoea, nausea and tachycardia. Side effects such as vomiting and reduced appetite may be potentially porphyrinogenic through reduction in caloric intake.

Extent of hepatic exposure:

Sufficient. C_{max} = 5.358 μ g (400 mg per dag)

Metabolism and pharmacokinetics:

Studies in humans and in vitro studies using human liver microsomes have demonstrated that atazanavir is mainly metabolised by CYP3A4 isozyme to oxygenated metabolites (Martindale, EMEA, SPC). When ritonavir-boosted atazanavir is given, the drug interaction profile for ritonavir may predominate because ritonavir is a more potent CYP3A4 inhibitor than atazanavir (Martindale). Atazanavir was determined to be a competitive inhibitor of CYP3A4, with a K_i value of 2.35 μ M (EMEA, SPC). Atazanavir was also found to competitively inhibit CYP1A2 and CYP2C9, but the K_i values were appreciably higher (≥ 12.2 μ M) than the steady state plasma concentrations of atazanavir observed in humans following 400 mg doses (EMEA). It showed little or no capacity to function as a mechanism-based inhibitor of CYP2C9 (EMEA). Atazanavir did not induce testosterone 6 β -hydroxylation in primary human hepatocytes, indicating that it is not an inducer of CYP3A4 in vitro (EMEA).

Venkatakrishnan K. et al and Zhou Z-W. et al. has listed atazanavir as a clinically important mechanism-based cytochrome P450 3A4 inhibitor.

Not listed in Rendic.

Induction of CYP 2C9?

PXR/CAR

Preclinical data on porphyrinogenicity:

None

Summary of other guidance on prescribing (porphyria drug lists):

European Porphyria Initiative: Not listed

Porphyria South Africa: Not listed

Martindale: No guidance on use

Personal communications:

None

Published clinical experience:

None.

EPNET drug reports:

No reports on use

References:

- *European public assessment report (EPAR): Reyataz*, European Medicines Agency (EMA) [online]. Available from URL:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/reyataz/586503en6.pdf>

[Accessed 2010 Mar 18]

- *Hoetelmans R., Lasure A. et al. The effect on TMC114, a potent next-generation HIV protease inhibitor, with low-dose ritonavir on atorvastatin pharmacokinetics. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Washington, DC, USA (30 October – 2 November 2004) (Abstract and poster H-865).

- *Bristol-Myers Squibb Company - Summary of Product Characteristics (SPC)*

[online]. Available from URL:

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?Se archID=ebad9034-5755-43b0-bb26-8f9bb11b4cbc [Accessed 2010 Mar 18].

- *Rendic, S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. Drug metabolism reviews 2002; 34 (1&2), 83-448.*

- *Sweetman, S.C., editor. Martindale: The complete drug reference [online]. Atazanavir. Pharmaceutical Press 2010. [Accessed 2010 Mar 18].*

- *Venkatakrishnan K., Obach R., Rostamihodjegan A. Mechanism-based inactivation of human cytochrome P450 enzymes: strategies for diagnosis and drug–drug interaction risk assessment. Xenobiotica, October–November 2007; 37(10–11): 1225–1256.*

Last edited (internal use only):

2010-17-03

Editorial space (internal use only):

Printed date:

2010-17-03

Tipranavir– J05AE09

Substance:

Tipranavir

ATC code:

J05AE09

Classification:

NC – Not Classified

Rationale for risk classification:**Classification in pilot study:**

PRP – Probably porphyrinogenic

Rationale for risk classification:

In vitro studies on human liver microsomes indicate that CYP3A4 is the dominating CYP involved in the metabolism of tipranavir. Is an inducer and inhibitor of CYP3A4 (no data on mechanism of inhibition). Studies in human liver microsomes indicate inhibition of tipranavir on CYP2C (No data on mechanism of inhibition).

NB! Tipranavir should be coadministered with low dose ritonavir. The *in vivo* effect of tipranavir/ritonavir on CYP1A2, CYP2C9 and CYP2C19 indicate that tipranavir/ritonavir can induce CYP1A2 and, to a lesser extent, CYP2C9 following several days therapy.

Chemical description:

A sulphonamide.

Therapeutic characteristics:

Tipranavir is a non-peptide HIV-protease inhibitor with antiviral activity against HIV. It is used for the treatment of HIV infection and AIDS in treatment-experienced patients or in those with multidrug-resistant HIV infection. Viral resistance emerges rapidly when tipranavir is used alone, and it is therefore used with other antiretrovirals. Administered orally. Common adverse reactions of tipranavir that can be confused with an acute porphyric attack are abdominal pain and other gastrointestinal disturbances. Side effects such as vomiting and reduced appetite may be potentially porphyrinogenic through reduction in caloric intake.

Extent of hepatic exposure:

Sufficient. Daily dose: 1g.

Metabolism and pharmacokinetics: *In vitro* studies on human liver microsomes indicate that CYP3A4 is the dominating CYP involved in the metabolism of tipranavir (SPC, EPAR, Martindale, Vourvahis M. et al.). Tipranavir is also an inducer (Walmsley S.L., et al.) and an inhibitor of CYP3A4 (EPAR). When given with ritonavir metabolism is minimal with the majority of tipranavir being excreted unchanged in the faeces (Martindale, SPC)

Studies in human liver microsomes indicate inhibition of tipranavir on CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 (SPC). When combined with ritonavir *in vitro*, a net inhibition of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4 is observed (Vourvahis M. et al. EMEA). On the other hand, the *in vivo* effect of tipranavir/ritonavir on CYP1A2, CYP2C9 and CYP2C19 indicate that tipranavir/ritonavir can induce CYP1A2 and, to a lesser extent, CYP2C9 following several days therapy (SPC).

Is an inducer and inhibitor of CYP 3A4. Mechanism of inhibition CYP3A4?

May inhibit CYP2C9 – mechanism?

Substrate to nuclear receptors PXR/CAR?

Preclinical data on porphyrinogenicity:

None

Summary of other guidance on prescribing (porphyria drug lists):

European Porphyria Initiative: Not listed

Porphyria South Africa: Not listed

Martindale: No guidance on use

Personal communications:

None

Published clinical experience:

1 published case report on an porphyria cutanea tarda following initiation of tipranavir/ritonavir (Celesiaa M., Onorantea A.). But no published clinical experience on acute attack of porphyria.

EPNET drug reports:

No reports on use.

References:

- *Boehringer Ingelheim* - Summary of Product Characteristics (SPC) [online].

Available from URL:

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?mainSearch=Aptivus&onlyheading= [Accessed 2010 Mar 16].

- *European public assessment report (EPAR): aptivus*, European Medicines Agency (EMA) [online]. Available from URL:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/ativus/32004705en6.pdf> [Accessed 2010 Mar 16]

- *Celesiaa M., Onorantea A., Porphyria cutanea tarda in an HIV-1-infected patient after the initiation of tipranavir/ritonavir: case report.* AIDS [0269-9370] 2007 volume:21 issue:11 pg:1495 -1496

- *Rendic, S.* Summery of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. Drug metabolism reviews 2002; 34 (1&2), 83-448.

- *Sweetman, S.C., editor.* Martindale: The complete drug reference. [online] Tipranavir. Pharmaceurical Press 2010 [Accessed 2010 Mar 16].

- *Walmsley S.L., Katlama C., Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Tipranavir Boosted With Ritonavir Alone or in Combination With Other Boosted Protease Inhibitors as Part of Optimized Combination Antiretroviral Therapy in Highly Treatment Experienced Patients.* J Acquir Immune Defic Syndr Volume 47, Number 4, April 1, 2008

- *Vourvahis M, Kashuba ADM., Mechanisms of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions associated with ritonavir-enhanced tipranavir.* [abstract] Pharmacotherapy 2007; 27:888–909.

Last edited (internal use only):

2010-16-03

Editorial space (internal use only):

Printed date:

2010-16-03

Darunavir – J05AE10

Substance:

Darunavir

ATC code:

J05AE10

Classification:

NC – Not Classified

Rationale for risk classification:**Classification in pilot study:**

PSP – Possibly porphyrinogenic

Rationale for risk classification:

Darunavir is metabolised by oxidation primarily by CYP3A4. Given with low dose ritonavir, induction of CYP3A4 and CYP2C9 is observed. Darunavir treatment in mice and rats induced CYP3A4. In vitro data show that darunavir is a strong inhibitor of CYP3A4 at clinical relevant concentrations (no data on mechanism) and to a lesser degree CYP2C9 (no data on mechanism). "Darunavir appeared also to induce CYP-enzymes".

Chemical description:**Therapeutic characteristics:**

Darunavir is an HIV-protease inhibitor with antiviral activity against HIV. It is used in the treatment of HIV infection and AIDS. Darunavir is boosted with low-dose ritonavir, which acts as a pharmacokinetic enhancer. It is given orally as the ethanolate.

Common adverse reactions of darunavir that can be confused with an acute porphyric attack are gastrointestinal disturbances such as abdominal pain, diarrhoea, nausea and tachycardia. Side effects such as vomiting and reduced appetite may be potentially porphyrinogenic through reduction in caloric intake.

Extent of hepatic exposure:

Sufficient

Metabolism and pharmacokinetics:

Darunavir is metabolised by oxidation by the cytochrome P450 system (primarily the isoenzyme CYP3A4), with at least 3 metabolites showing some antiretroviral activity (Martindale, EPAR, Janssen-Cilag (a), Janssen-Cilag (b)).

In mice and rats darunavir treatment induced hepatic microsomal CYP3A4 (EPAR). An interaction study (Hoetelmans R. et al.) with atorvastatin and darunavir/ritonavir resulted in very strong increase of the plasma concentrations of atorvastatin, indicating possible induction of CYP3A4.

In vitro data showed that darunavir is a strong inhibitor of CYP3A4 (at clinical relevant plasma concentrations) and to a lesser degree CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6. Darunavir appeared also to induce CYP enzymes (EPAR) (Which enzymes?).

A clinical study, using a mixture of drugs metabolised by CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6, showed an increase in CYP2C9- and CYP2C19-activity and inhibition of CYP2D6 activity when coadministered with darunavir/ritonavir. This can be ascribed the presence of low-dose ritonavir (Janssen-Cilag (b)).

Not listed in Rendic.

Mechanism for inhibition of CYP3A4?

Induction of CYP3A4?

Mechanism for inhibition of CYP2C9?

Induction of CYP 2C9?

PXR/CAR?

Preclinical data on porphyrinogenicity:

Summary of other guidance on prescribing (porphyria drug lists):

European Porphyria Initiative: Not listed

Porphyria South Africa: Not listed

Martindale: No guidance on use

Personal communications:

Published clinical experience:

None.

EPNET drug reports:

No reports on use

References:

-*European public assessment report (EPAR): Prezista*, European Medicines Agency (EMA) [online]. Available from URL:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/prezista/0770707en6.pdf>

[Accessed 2010 Mar 16].

- *Hoetelmans R., Lasure A. et al. The effect on TMC114, a potent next-generation HIV protease inhibitor, with low-dose ritonavir on atorvastatin pharmacokinetics. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. Washington, DC, USA (30 October – 2 November 2004) (Abstract and poster H-865).

- *Janssen-Cilag (a)* – Product monograph [online]. Available from URL:

http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/Prezista_E.pdf [Accessed 2010 Mar 16].

- *Janssen-Cilag (b)* - Summary of Product Characteristics (SPC) [online]. Available from URL:

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=a25a0db4-7e29-4955-9afd-9733cb50be09 [Accessed 2010 Mar 16].

- *Rendic, S.* Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. *Drug metabolism reviews* 2002; 34 (1&2), 83-448.

- *Sweetman, S.C.*, editor. *Martindale: The complete drug reference*. [online] Darifenacin. Pharmaceutical Press 2010. [Accessed 2010 Mar 16]

Last edited (internal use only):

2010-17-03

Editorial space (internal use only):

Printed date:

2010-17-03

Etravirine – J05AG04

Substance:

Etravirine

ATC code:

J05AG04

Classification:

NC – Not Classified

Rationale for risk classification:

-

Classification in pilot study:

PSP - Possibly porphyrinogenic

Rationale for risk classification:

Etravirine is extensively metabolised by hepatic microsomal enzymes, principally by the cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4, and to a lesser extent CYP2C9 and CYP2C19 families. Liver exposure: 81.2 to 86.4% appears as unchanged drug in faeces. Etravirine is a weak CYP3A4 inducer (human data). Is a weak inhibitor of CYP2C9 (human data), but no data on mechanism of inhibition. No data on induction of CYP2C9 or affinity for PXR/CAR.

Chemical description:

Substituted pyrimidine ring.

Therapeutic characteristics:

Etravirine is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with activity against HIV-1. It is given with other antiretrovirals for the treatment of HIV infection and AIDS in treatment-experienced patients, who have evidence of viral replication and HIV-1 strains resistant to a NNRTI and other antiretrovirals. Etravirine is given orally. Common adverse reactions of etravirine that can be confused with an acute porphyric attack are gastrointestinal disturbances such as abdominal pain, diarrhoea and nausea. Side effects such as vomiting and reduced appetite may be potentially porphyrinogenic through reduction in caloric intake.

Extent of hepatic exposure:

Low, but sufficient

Metabolism and pharmacokinetics:

Etravirine is extensively metabolised by hepatic microsomal enzymes, principally by the cytochrome P450 isoenzymes CYP3A4, and to a lesser extent CYP2C9 and CYP2C19 families, to substantially less active metabolites (Martindale, EMEA, Janssen-Cilag (a), Janssen-Cilag (b)). About 93.7% of a dose appears in the faeces (81.2 to 86.4% as unchanged drug), and 1.2% in the urine. Unchanged drug was not detected in the urine (Martindale).

Ex vivo induction studies in rodents showed that etravirine was an inducer of CYP3A4 (EMEA). Etravirine is a weak inducer of CYP3A4 (Martindale, Janssen-Cilag (a), Janssen-Cilag (b), Schöller-Gyüre M. et al.).

Etravirine inhibited CYP2C9 in human liver microsomes with an inhibition constant (K_i) of 0,58 μ M (0,25 μ g/mL) (EMEA, Janssen-Cilag (a), Janssen-Cilag (b)). Confirmed as a weak inhibitor of CYP2C9 in a study using Cooperstown 5+1 cocktail (Schöller-Gyüre M. et al.).

Etravirine is also an inhibitor of CYP2C19 (Martindale, Schöller-Gyüre M. et al.).

Not listed in Rendic.

Induction of CYP2C9?
Mechanism of inhibition of CYP2C9?
PXR/CAR?

Preclinical data on porphyrinogenicity:

None

Summary of other guidance on prescribing (porphyria drug lists):

European Porphyria Initiative: Not listed

Porphyria South Africa: Not listed

Martindale: No guidance on use

Personal communications:

None

Published clinical experience:

None.

EPNET drug reports:

No reports on use

References:

- *European public assessment report (EPAR):* intelence, European Medicines Agency (EMA) [online]. Available from URL:

<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/intelence/H-900-en6.pdf>

[Accessed 2010 Mar 16]

Janssen-Cilag (a) – Product monograph [online]. Available from URL:

http://www.janssen-ortho.com/JOI/pdf_files/INTELENCE_E.pdf [Accessed 2010 Mar 16].

Janssen-Cilag (b) - Summary of Product Characteristics (SPC) [online]. Available from URL:

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=31d013a8-094c-4019-829b-afe68133aac8 [Accessed 2010 Mar 16].

Rendic, S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. *Drug metabolism reviews* 2002; 34 (1&2), 83-448.

Schöller-Gyüre M, Kakuda T.N., Stevens T., et al. Effect of etravirine on cytochrome P450 isozymes assessed by the Cooperstown 5+1 cocktail. [abstract no. A-955].

48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2008 Oct 25-28; Washington, DC.

Sweetman, S.C., editor. Martindale: The complete drug reference [online]. Etravirine. Pharmaceutical Press 2010 [Accessed 2010 Mar 16].

Last edited (internal use only):

2010-17-03

Editorial space (internal use only):

Printed date:

2010-17-03

Vinblastine – L01CA01

Substance:

Vinblastine

ATC code:

L01CA01

Classification:

PNP – Probably not porphyrinogenic

Rationale for risk classification:

Substrate of CYP 3A4. Evidence speaks against capacity for significant irreversible CYP-inhibition. No observations of CYP-induction. However side effects such as anorexia, nausea and vomiting may be potentially porphyrinogenic through reduction in caloric intake.

Classification in pilot study:

PSP – Possibly porphyrinogenic

Rationale for risk classification:

Vinblastine is metabolised by the hepatic CYP3A4 enzyme. Vinblastine is a CYP3A4 inhibitor (contradicting whether in clinically relevant concentrations or not). No data on mechanism. No data on induction of CYP3A4 and PXR/CAR affinity.

Chemical description:

Alkaloid isolated from *Vinca rosea*.

Therapeutic characteristics:

Vinblastine sulfate is an antineoplastic agent that apparently acts by binding to the microtubular proteins of the spindle and arresting mitosis at the metaphase; it is thus specific for the M phase of the cell cycle. It also interferes with glutamate metabolism and possibly nucleic acid synthesis, and has some immunosuppressant activity. Vinblastine is administered by intravenous injection. Side effects such as anorexia, nausea and vomiting may be potentially porphyrinogenic through reduction in caloric intake.

Extent of hepatic exposure:

Sufficient

Metabolism and pharmacokinetics:

Vinblastine is metabolised in the liver, by cytochrome P450 isoenzymes of the CYP3A subfamily, to an active metabolite desacetylvinblastine, and is excreted in faeces via the bile, and in urine; some is excreted as unchanged drug (Martindale, SPC, Xin-Ru Zhou-Pan et al., Yao D. et al.).

According to [Baumhäkel M.](#) et al. Vinblastine inhibits CYP3A4, but not at clinical concentrations. Zhou et al on the other hand concludes that vinblastine inhibits CYP3A4 to a considerable degree with a $K_i=3,4$. Listed by Rendic as an inhibitor of CYP2D6 and substrate and inhibitor of CYP3A4.

Mechanism for inhibition of CYP3A4?

Induction of CYP3A4?

PXR/CAR?

Preclinical data on porphyrinogenicity:

None

Summary of other guidance on prescribing (porphyria drug lists):

European Porphyria Initiative: Not listed

Porphyria South Africa: Use only with extreme caution and if no alternative.

Martindale: Vinblastine is considered to be unsafe in patients with porphyria because it has been shown to be porphyrinogenic in *in-vitro* systems, although there is

conflicting evidence of porphyrinogenicity.

Personal communications:

None

Published clinical experience:

None.

EPNET drug reports:

No reports

References:

-*Baumhäkel M., Kasel D., Rao-Schymanski R.A., et al.* Screening for inhibitory effects of antineoplastic agents on CYP3A4 in human liver microsomes. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2001 Dec;39(12):517-28.

- *PharmaCoDane Aps - Summary of Product Characteristics (SPC)* [online]. Available from URL:

http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?Se archID=c2c50829-2b42-4a6f-82f2-48bef5a1508b [Accessed 2010 Mar 16].

- *Rendic, S.* Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. *Drug metabolism reviews* 2002; 34 (1&2), 83-448.

- *Sweetman, S.C., editor.* Martindale: The complete drug reference [online]. Vinblastine. Pharmaceutical Press 2010. [Accessed 2010 Mar 16].

- *Xin-Ru Zhou-Pan et al.* Involvement of Human Liver Cytochrome P450 3A in Vinblastine Metabolism: Drug Interactions. *Cancer Research* 53, 5121-5126, November 1. 1993.

- *Yao D., Ding S., Burchell B. et al.* Detoxication of Vinca Alkaloids by Human P450 CYP3A4- Mediated Metabolism: Implications for the Development of Drug Resistance. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics.* Vol. 294, No 1, 2000.

- *Zhou S.-F., Xue C.C., Yu Q. et al.* Clinically Important Drug Interactions Potentially Involving Mechanism-based Inhibition of Cytochrome P450 3A4 and the Role of Therapeutic Drug Monitoring. *Ther Drug Monit, Volume29, Number 6, December 2007.*

Last edited (internal use only):

2010-17-03

Editorial space (internal use only):

Printed date:

2010-23-03

Sertindole - N05AE03

Substance:

Sertindole

ATC code:

N05AE03

Current classification in “The Drug Database for Acute Porphyria:

NC – Not Classified

Rationale for risk classification:

-

Classification in pilot study:

PSP – Possibly porphyinogenic

Rationale for risk classification:

Sertindole is subject to extensive hepatic metabolism by CYP3A4 and CYP2D6. Interaction studies indicate that sertindole does not inhibit CYP3A4 at clinical relevant concentrations because of a low C_p/K_i ratio. No data on induction of CYP3A4 and PXR/CAR affinity.

Chemical description:

A phenylindole derivative.

Therapeutic characteristics:

Sertindole is an atypical antipsychotic that is an antagonist at central dopamine (D_2), serotonin ($5-HT_2$), and adrenergic (α_1) receptors. It is used in the treatment of schizophrenia in patients who are unable to tolerate at least one other antipsychotic. In addition, sertindole should only be prescribed to patients enrolled in clinical studies to ensure adequate monitoring, especially regular ECG measurements. Administered orally. Common adverse reactions of sertindole that can be confused with an acute porphyric attack are red blood cells in urine.

Extent of hepatic exposure:

Sufficient. Daily dose: 4 – 20 mg.

Metabolism and pharmacokinetics:

Sertindole is extensively metabolised in the liver by the cytochrome P450 isoenzymes. The two major metabolites, dehydrosertindole and norsertindole appear to be inactive (Wong S.L et al.1998) Sertindole is listed by Rendic (2002) as a substrate of CYP3A4 and CYP2D6. This is also confirmed by Sakamoto (1995). An in vitro-study has shown that high concentrations of sertindol and its major metabolites inhibit the activity of CYP2D6 (EPAR).

An interaction study of sertindole with alprazolam (Wong S.L., Locke C. et al. 1998), a substrate of CYP3A4, concluded that coadministration resulted in no apparent change in the mean concentration of alprazolam and therefore sertindole is not a notable inhibitor of CYP3A4. The authors speculate that the K_i of sertindole may be relatively large so that the ratio C_p/K_i for sertindole is too low to have significant effect. The authors of a similar interaction study of sertindole and terfenadine (Wong S.L., Cao G. et al. 1998), also a substrate for CYP3A4, conclude that the results suggest that sertindole, at a clinical dose, is not an inhibitor of the metabolism of terfenadine.

In vitro biochemical evidence has indicated that sertindole, like other second-generation antipsychotics, does not substantially inhibit the activity of various CYP isoenzymes, including CYP2D6 and CYP3A4 (Ereshefsky L. 1996).

Does sertindole inhibit CYP3A4 to a small extent?

Mechanism for inhibition?

Does sertindole induce CYP3A4?

Substrate to nuclear receptors PXR/CAR?

Preclinical data on porphyrinogenicity:

None

Summary of other guidance on prescribing (porphyria drug lists):

European Porphyria Initiative: Not listed

Porphyria South Africa: Not listed

Martindale: No guidance on use

Personal communications:

None

Published clinical experience:

None

EPNET drug reports:

No reports on use

References:

- *European public assessment report (EPAR): sertindole*, European Medicines Agency (EMA) [online]. Available from URL: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/Sertindole/285202en.pdf> [Accessed 2010 Mar 5]

- *Ereshefsky L*. Pharmacokinetics and drug interactions: update for new antipsychotic. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996; 57 (Suppl 11): 12 -25.

- *Rendic, S*. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism. *Drug metabolism reviews* 2002; 34 (1&2), 83-448.

- *Sakamoto K., Nakamura Y. et al*. Metabolism of Sertindole: identification of the metabolites in the rat and dog, and species comparison of liver microsomal metabolism. *Xenobiotica*. 1995 Dec: 25(12):1327-43

- *Sweetman, S.C.*, editor. Martindale: The complete drug reference. [online] Sertindole. Pharmaceutical Press 2010. [Accessed 2010 Mar 5].

- *Wong S.L. and Granneman G.R*. Modeling of Sertindole Pharmacokinetic Disposition in Healthy Volunteers in Short Term Dose-Escalation Studies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1998 Dec: 87(12): 1629-1631

- *Wong S.L., Locke C. et al*. Lack of multiple dosing effect of sertindole on the pharmacokinetics of alprazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology* (1998) 135:236-241.

- *Wong S.L., Cao G. et al*. Lack of CYP3A inhibition effects of sertindole on terfenadine in healthy volunteers. *International Journal for Clinical Pharmacology and Therapeutics* (1998) Mar; 36(3):146-51.

Last edited (internal use only):

2010-05-03

Editorial space (internal use only):

Printed date:

2010-05-03

VEDLEGG 3

Eksempel på henvendelskriv
(norsk)

Henvendelse vedrørende utfyllende opplysninger om [Handelsnavn][®]

Hos personer med medfødt disposisjon for akutt porfyri sykdom kan mange legemidler utløse alvorlige anfall. Slike potensielt anfallsutløsende legemidler er derfor kontraindiserte hos disse pasientene.

Nasjonalt kompetansesenter for porfyri sykdommer (NAPOS) driver med internasjonal legemiddelinformasjon angående trygge og utrygge legemidler for denne sykdomsgruppen.

Hva er porfyri – og hvorfor er legemidler et stort problem?

Porfyri er en gruppe metabolske sykdommer som skyldes en arvelig defekt i dannelsen av hem. Mange legemidler som forskrives i allmennpraksis (spesielt de som metaboliseres av isoenzymene CYP3A4 og CYP2C9) kan utløse alvorlige anfall hos pasienter med disposisjon for akutt porfyri. Et akutt anfall er potensielt livstruende og krever ofte intensiv behandling på sykehus. NAPOS (www.napos.no) har i 10 år hatt fokus på dette problemområdet, og leder nå arbeidet med problemstillingen legemidler og porfyri i EU-prosjektet European Porphyrria Network (<http://www.drugs-porphyrria.org/epnet.php>).

Ved NAPOS arbeides det nå med å undersøke om legemidlet [Handelsnavn][®] ([generisk substans]) er trygt å bruke for pasienter med akutt porfyri. I denne forbindelse ønsker vi nå å vite om [Firmanavn] har utfyllende opplysninger når det gjelder metabolismen til [Handelsnavn][®].

Internasjonal legemiddeldatabase

NAPOS har utviklet en søkbar database (<http://www.drugs-porphyrria.org>) der helsepersonell og pasienter enkelt kan finne ut om et legemiddel er trygt å bruke eller ikke. Databasen er tilgjengelig på flere språk og har utbredt bruk, både nasjonalt og internasjonalt, med 150-200 søk daglig. Metoden for trygghetsklassifisering av legemidler er publisert [1] og bygger på opplysninger om farmakokinetiske egenskaper og dessuten kliniske legemiddelrapporter når slike finnes.

Upublisert informasjon kan være svært verdifull for NAPOS

Siden porfyri er en sjelden sykdom, finnes det som regel få eller ingen kliniske rapporter på bruk hos porfyri pasienter når nye legemidler skal trygghetsklassifiseres. For slike legemidler blir det derfor enda viktigere å vite så mye som mulig om legemiddelets farmakokinetikk og metabolisme.

Med denne henvendelsen ønsker vi å få opplysninger om det foreligger upublisert informasjon angående metabolismen til [Handelsnavn][®]. Dersom vi helt kan utelukke visse typer metabolisme, kan vi med større grad av sikkerhet avgjøre om dette legemidlet er trygt å bruke for pasienter med arvelig disposisjon for akutt porfyri og dermed gjøre det tilgjengelig for pasientgruppen. Følgelig vil også data som avkrefter noen typer metabolisme være til stor nytte for oss i trygghetsklassifiseringen. Data som formidles til NAPOS vil bli benyttet til å klassifisere [generisk substans] i NAPOS sin legemiddeldatabase.

På bakgrunn av publisert informasjon har vi sammenstilt en monografi som viser hva vi vet om metabolismen til [Handelsnavn][®] (se vedlegg). Likevel mangler vi enkelte opplysninger og henvender oss derfor til [Firmanavn] i håp om at dere som produsent kan ha tilleggsinformasjon som ikke er publisert. Vedlagt finnes et elektronisk spørreskjema. Vennligst fyll dette ut og returner dette på e-post. Ved eventuelle spørsmål, vennligst henvend dem til Marianne Klausen.

Med vennlig hilsen



Atle Brun, Overlege
NAPOS
Haukeland Universitetssykehus



Marianne Klausen
Masterstudent i Farmasi
Universitetet i Bergen

Kontaktinformasjon:

Marianne Klausen
E-post: Marianne.Klausen@student.uib.no
Tlf: 45231908
Tlf sentralbord NAPOS: 55 97 31 70

1. Thunell S, Pomp E, Brun A. Guide to porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. Br J Clin Pharm 2007; 64: 668-678

VEDLEGG 4

Eksempel på henvendelskriv
(engelsk)

Inquiry regarding complementary information on [Brand name][®]

For patients with a congenital disposition for an acute porphyria, common medicines may precipitate an acute attack and are therefore contraindicated in these patients. The Norwegian Porphyria Centre (NAPOS) provides advice regarding safe and unsafe drug use in patients with an acute porphyria.

What is porphyria – and why can drugs be a problem for these patients?

The porphyrias form a group of inherited metabolic disorders caused by a congenital defect in the heme biosynthetic pathway. Many common drugs (especially those metabolised by the isoenzymes CYP3A4 and CYP2C9) can precipitate a severe attack in patients with a genetic disposition for acute porphyria. An acute attack can be potentially life-threatening, requiring intensive care and hospitalisation. Safe drug use and porphyria has been a focus area at NAPOS (www.napos.no) for 10 years and NAPOS is currently leading the work regarding this issue in a European Porphyria Network project (<http://www.drugs-porphyria.org/epnet.php>).

At NAPOS we are currently investigating whether [Brand name][®] ([generic substance]) is safe to use in patients with acute porphyria. In connection with this we now inquire if [Company name] has complementary information regarding the metabolism of [Brand name][®].

International drug database

NAPOS has developed a searchable database (<http://www.drugs-porphyria.org>) where health professionals and patients can easily check whether a drug is safe to use or not. It is a multi-language database with widespread use, both nationally and internationally, with an average of 150-200 searches being performed daily. Classification is based on the drug's pharmacokinetic properties in combination with clinical case reports [1].


Unpublished information could be very useful to NAPOS

Because porphyria is a group of very rare diseases, clinical case reports are seldom available when new drugs are safety classified. Subsequently, in-depth knowledge of the drug's pharmacokinetic properties and metabolism is even more important.

With this inquiry we wish to investigate if there exists unpublished information regarding the metabolism of Reyataz[®]. If certain kinds of metabolism can be excluded it is possible, with a higher degree of certainty, to determine whether the drug is safe to use for patients with porphyria and thereby make it available to these patients. Subsequently, data that eliminates certain types of metabolism will be of eminent value in the safety classification work. The data NAPOS receives from you will be used to classify [generic substance] in the NAPOS drug database.

Enclosed is a monograph, which is a compilation of what we know about the metabolism of [Brand name][®] based on published information. Still, we lack a few details and therefore address [Company name] in the hope that you, as the manufacturer, may have complementary information which is not published. Also enclosed is an electronic questionnaire. Please complete this and return by e-mail. If you have any questions, please don't hesitate to contact Marianne Klausen.

With best regards


Atle Brun, Senior Consultant
NAPOS
Haukeland University Hospital
Bergen, Norway


Marianne Klausen
Stud.Pharm
University of Bergen
Norway

Contact information:

Marianne Klausen
E-mail: Marianne.Klausen@student.uib.no
Phone: +47 45231908
Phone NAPOS: +47 55 97 31 70

1. Thunell S, Pomp E, Brun A. *Guide to porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias*. Br J Clin Pharm 2007; 64: 668-678

VEDLEGG 5

Eksempel på spørreskjema (norsk)

Spørsmål angående metabolismen til [Handelsnavn]®

Vennligst fyll ut skjema på PC. Bruk piltaster og/eller tabulatur for å navigere i spørreskjemaet. Boksene krysses av ved å skrive en X. Oppgi tilleggsopplysninger i eget vedlegg.

Utfylt av (navn):

Dato:

Spørsmål 1: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og induksjon av CYP3A4?

Ja Nei

Hvis ja: Er induksjon av CYP3A4

Bekreftet Utelukket:

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål 2: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og hemming av CYP3A4?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP3A4

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 3: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og induksjon av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er induksjon av CYP2C9

Bekreftet Utelukket:

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål 4: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og hemming av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP2C9

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 5: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og interaksjon med kjernereseptorene CAR (constitutively active receptor) og/eller PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Ja Nei

Hvis ja: Er interaksjon med CAR

Bekreftet Utelukket

Hvis ja: Er interaksjon med PXR

Bekreftet Utelukket

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

VEDLEGG 6

Eksempel på spørreskjema (engelsk)

Inquiry regarding complementary information on [Brand name]®

*Please complete the questionnaire electronically. To navigate, use the tabulator and/or arrow keys.
Write an X to mark the correct box. Please provide additional information in a separate document.*

Your name:

Date:

Question 1: Has [Company name] investigated whether [generic substance] induces CYP3A4?			
Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
If yes: Has induction of CYP3A4 been			
Confirmed	<input type="checkbox"/>	Excluded:	<input type="checkbox"/>
Please provide data confirming the find in a separate document.			
Question 2: Has [Company name] investigated whether [generic substance] darunavir inhibits CYP3A4?			
Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
If yes: Has inhibitor of CYP3A4 been			
Confirmed	<input type="checkbox"/>	Excluded	<input type="checkbox"/>
If confirmed: What is the mechanism of inhibition?			
Reversible	<input type="checkbox"/>	Irreversible	<input type="checkbox"/>
			Mechanism of inhibition is not known <input type="checkbox"/>
Please provide data confirming the find in a separate document. Please include data showing the mechanism of a possible inhibitor.			
Question 3: Has [Company name] investigated whether [generic substance] induces CYP2C9?			
Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
If yes: Has induction of CYP2C9 been			
Confirmed	<input type="checkbox"/>	Excluded:	<input type="checkbox"/>
Please provide data confirming the find in a separate document.			

Question 4: Has [Company name] investigated whether [generic substance] inhibits CYP2C9?

Yes No

If yes: Has inhibition of CYP2C9 been

Confirmed Excluded

If confirmed: What is the mechanism of inhibition?

Reversible Irreversible Mechanism of inhibition is not known

Please provide data confirming the find in a separate document. Please include data showing the mechanism of a possible inhibitor.

Question 5: Has [Company name] investigated whether [generic substance] interacts with the nuclear receptors CAR (constitutively active receptor) and/or PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Yes No

If yes: Has interaction with CAR been

Confirmed Excluded

If yes: Has interaction with PXR been

Confirmed Excluded

Please provide data confirming the find in a separate document.

VEDLEGG 7

Svar på spørreskjema

Laropiprant (Tredaptive®).....	103
Darifenacin (Emselex®).....	105
Fosamprenavir (Telzir®).....	107
Atazanavir (Reyataz®).....	109
Tipranavir (Aptivus®).....	110
Darunavir (Prezista®).....	112
Etravirine (Intelence®).....	114
Vinblastine (Velbe®).....	116
Sertindol (Serdolect®).....	117

Spørsmål angående metabolismen til Tredaptive®

Vennligst fyll ut skjema på PC. Bruk piltaster og/eller tabulator for å navigere i spørreskjemaet. Boksene krysses av ved å skrive en X. Oppgi tilleggsopplysninger i eget vedlegg.

Utfyllt av (navn):

Dato:

Spørsmål 1: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående laropirant og induksjon av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er induksjon av CYP2C9

Bekreftet Utelukket:

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål 2: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående laropirant og hemming av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP2C9

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 3: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående laropirant og induksjon av CYP3A4?

Ja Nei

Hvis ja: Er induksjon av CYP3A4

Bekreftet Utelukket:

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Fortsetter på neste side

Spørsmål 4: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående laropirant og hemming av CYP3A4?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP3A4

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 5: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående laropirant og interaksjon med kjernereseptorene CAR (constitutively active receptor) og/eller PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Ja Nei

Hvis ja: Er interaksjon med CAR

Bekreftet Utelukket

Hvis ja: Er interaksjon med PXR

Bekreftet Utelukket

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål angående metabolismen til Emselex®

Vennligst fyll ut skjema på PC. Bruk piltaster og/eller tabulator for å navigere i spørreskjemaet. Boksene krysses av ved å skrive en X. Oppgi tilleggsopplysninger i eget vedlegg.

Utfylt av (navn):

Dato:

Spørsmål 1: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående darifenacin og induksjon av CYP3A4?			
Ja	<input data-bbox="516 556 557 588" type="checkbox" value="?"/>	Nei	<input data-bbox="889 556 930 588" type="checkbox" value="?"/>
Hvis ja: Er induksjon av CYP3A4			
Bekreftet	<input data-bbox="516 678 557 709" type="checkbox"/>	Utelukket:	<input data-bbox="889 678 930 709" type="checkbox"/>
Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.			
Spørsmål 2: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående darifenacin og hemming av CYP3A4?			
Ja	<input checked="" data-bbox="516 888 557 919" type="checkbox"/>	Nei	<input data-bbox="889 888 930 919" type="checkbox"/>
Hvis ja: Er hemming av CYP3A4			
Bekreftet	<input data-bbox="516 1008 557 1039" type="checkbox"/>	Utelukket	<input checked="" data-bbox="889 1008 930 1039" type="checkbox"/>
Hvis bekreftet: Er hemmingen			
Reversibel	<input data-bbox="516 1129 557 1161" type="checkbox"/>	Irreversibel	<input data-bbox="889 1129 930 1161" type="checkbox"/>
			Mekanisme for hemming er ikke kjent <input data-bbox="1271 1129 1312 1161" type="checkbox"/>
Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.			

Fortsetter på neste side.

Spørsmål 3: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående darifenacin og interaksjon med kjernereseptorene CAR (constitutively active receptor) og/eller PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Ja Nei

Hvis ja: Er interaksjon med CAR

Bekreftet Utelukket

Hvis ja: Er interaksjon med PXR

Bekreftet Utelukket

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål angående metabolismen til Telzir®

Vennligst fyll ut skjema på PC. Bruk piltaster og/eller tabulatur for å navigere i spørreskjemaet. Boksene krysses av ved å skrive en X. Oppgi tilleggsopplysninger i eget vedlegg.

Utfylt av (navn):

Dato:

Spørsmål 1: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående fosamprenavir og hemming av CYP3A4?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP3A4

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 2: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående fosamprenavir og induksjon av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er induksjon av CYP2C9

Bekreftet Utelukket:

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Fortsetter på neste side

Spørsmål 3: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående fosamprenavir og hemming av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP2C9

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 4: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående fosamprenavir og interaksjon med kjernereseptorene CAR (constitutively active receptor) og/eller PXR (Pregnane xenoblotlc receptor)?

Ja Nei

Hvis ja: Er interaksjon med CAR

Bekreftet Utelukket

Hvis ja: Er interaksjon med PXR

Bekreftet Utelukket

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål angående metabolismen til Reyataz®

Vennligst fyll ut skjema på PC. Bruk piltaster og/eller tabulatur for å navigere i spørreskjemaet. Boksene krysses av ved å skrive en X. Oppgi tilleggsopplysninger i eget vedlegg.

Utfylt av (navn):

Dato:

Spørsmål 1: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående atazanavir og induksjon av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er induksjon av CYP2C9

Bekreftet Utelukket:

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål 2: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående atazanavir og interaksjon med kjernereseptorene CAR (constitutively active receptor) og/eller PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Ja Nei

Hvis ja: Er interaksjon med CAR

Bekreftet Utelukket:

Hvis ja: Er interaksjon med PXR

Bekreftet Utelukket:

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Inquiry regarding complementary information on Aptivus®

*Please complete the questionnaire electronically. To navigate, use the tabulator and/or arrow keys.
Write an X to mark the correct box. Please provide additional information in a separate document.*

Your name:

Date:

Question 1: Has Boehringer Ingelheim investigated whether tipranavir inhibits CYP3A4?			
Yes	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
If yes: Has inhibitor of CYP3A4 been			
Confirmed	<input checked="" type="checkbox"/>	Excluded	<input type="checkbox"/>
If confirmed: What is the mechanism of inhibition?			
Reversible	<input type="checkbox"/>	Irreversible	<input checked="" type="checkbox"/>
			Mechanism of inhibition is not known <input type="checkbox"/>
Please provide data confirming the find in a separate document. Please include data showing the mechanism of a possible inhibitor.			
Question 2: Has Boehringer Ingelheim investigated whether tipranavir induces CYP2C9?			
Yes	<input checked="" type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
If yes: Has induction of CYP2C9 been			
Confirmed	<input type="checkbox"/>	Excluded:	<input checked="" type="checkbox"/>
Please provide data confirming the find in a separate document.			

Fortsetter på neste side.

Question 3: Has Boehringer Ingelheim investigated whether tipranavir inhibits CYP2C9?

Yes No

If yes: Has inhibitor of CYP2C9 been

Confirmed Excluded

If confirmed: What is the mechanism of inhibition?

Reversible Irreversible Mechanism of inhibition is not known

Please provide data confirming the find in a separate document. Please include data showing the mechanism of a possible inhibitor.

Question 4: Has Boehringer Ingelheim investigated whether tipranavir interacts with the nuclear receptors CAR (constitutively active receptor) and/or PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Yes No

If yes: Has interaction with CAR been

Confirmed Excluded

If yes: Has interaction with PXR been

Confirmed Excluded

Please provide data confirming the find in a separate document.

Spørsmål angående metabolismen til Prezista®

Vennligst fyll ut skjema på PC. Bruk piltaster og/eller tabulator for å navigere i spørreskjemaet. Boksene krysses av ved å skrive en X. Oppgi tilleggsopplysninger i eget vedlegg.

Utfylt av (navn):

Dato:

Spørsmål 1: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående darunavir og induksjon av CYP3A4?			
Ja	<input checked="" type="checkbox"/>	Nei	<input type="checkbox"/>
Hvis ja: Er induksjon av CYP3A4			
Bekreftet	<input checked="" type="checkbox"/>	Utelukket:	<input type="checkbox"/>
Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.			
Spørsmål 2: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående darunavir og hemming av CYP3A4?			
Ja	<input checked="" type="checkbox"/>	Nei	<input type="checkbox"/>
Hvis ja: Er hemming av CYP3A4			
Bekreftet	<input checked="" type="checkbox"/>	Utelukket	<input type="checkbox"/>
Hvis bekreftet: Er hemmingen			
Reversibel	<input type="checkbox"/>	Irreversibel	<input type="checkbox"/>
			Mekanisme for hemming er ikke kjent <input checked="" type="checkbox"/>
Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.			
Spørsmål 3: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående darunavir og induksjon av CYP2C9?			
Ja	<input type="checkbox"/>	Nei	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja: Er induksjon av CYP2C9			
Bekreftet	<input type="checkbox"/>	Utelukket:	<input type="checkbox"/>
Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.			

Fortsetter på neste side.

Spørsmål 4: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående darunavir og hemming av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP2C9

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel

Mekanisme for hemming er ikke kjent

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 5: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående darunavir og interaksjon med kjernereseptorene CAR (constitutively active receptor) og/eller PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Ja Nei

Hvis ja: Er interaksjon med CAR

Bekreftet Utelukket

Hvis ja: Er interaksjon med PXR

Bekreftet Utelukket

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål angående metabolismen til Intelence®

Vennligst fyll ut skjema på PC. Bruk piltaster og/eller tabulator for å navigere i spørreskjemaet. Boksene krysses av ved å skrive en X. Oppgi tilleggsopplysninger i eget vedlegg.

Utfyllt av (navn):

Dato:

Spørsmål 1: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående etravirin og hemming av CYP3A4?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP3A4

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 2: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående etravirin og induksjon av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er induksjon av CYP2C9

Bekreftet Utelukket:

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Fortsetter på neste side.

Spørsmål 3: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående etravirin og hemming av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP2C9

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 4: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående etravirin og interaksjon med kjernereseptorene CAR (constitutively active receptor) og/eller PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Ja Nei

Hvis ja: Er interaksjon med CAR

Bekreftet Utelukket

Hvis ja: Er interaksjon med PXR

Bekreftet Utelukket

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Inquiry regarding complementary information on Velbe®

Please complete the questionnaire electronically. To navigate, use the tabulator and/or arrow keys. Write an X to mark the correct box. Please provide additional information in a separate document.

Your name:

Date:

Question 1: Has PharmaCoDane Aps investigated whether vinblastine induces CYP3A4?			
Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input checked="" type="checkbox"/>
If yes: Has induction of CYP2C9 been			
Confirmed	<input type="checkbox"/>	Excluded:	<input type="checkbox"/>
Please provide data confirming the find in a separate document.			
Question 2: Has PharmaCoDane Aps investigated whether vinblastine inhibits CYP3A4?			
Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input checked="" type="checkbox"/>
If yes: Has inhibition of CYP3A4 been			
Confirmed	<input type="checkbox"/>	Excluded	<input type="checkbox"/>
If confirmed: What is the mechanism of inhibition?			
Reversible	<input type="checkbox"/>	Irreversible	<input type="checkbox"/>
			Mechanism of inhibition is not known <input type="checkbox"/>
Please provide data confirming the find in a separate document. Please include data showing the mechanism of a possible inhibitor.			
Question 3: Has PharmaCoDane Aps investigated whether vinblastine interacts with the nuclear receptors CAR (constitutively active receptor) and/or PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?			
Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input checked="" type="checkbox"/>
If yes: Has interaction with CAR been			
Confirmed	<input type="checkbox"/>	Excluded	<input type="checkbox"/>
If yes: Has interaction with PXR been			
Confirmed	<input type="checkbox"/>	Excluded	<input type="checkbox"/>
Please provide data confirming the find in a separate document.			

Inquiry regarding complementary information on Serdolect®

Please complete the questionnaire electronically. To navigate, use the tabulator and/or arrow keys.

Write an X to mark the correct box. Please provide additional information in a separate document.

Your name:

Date:

Question 1: Has H. Lundbeck investigated whether sertindole induces CYP3A4?

Yes No

If yes: Has induction of CYP3A4 been

Confirmed Excluded:

Please provide data confirming the find in a separate document.

Question 2: Has H. Lundbeck investigated whether sertindole inhibits CYP3A4?

Yes No

If yes: Has inhibition of CYP3A4 been

Confirmed Excluded

If confirmed: What is the mechanism of inhibition?

Reversible Irreversible Mechanism of inhibition is not known

Please provide data confirming the find in a separate document. Please include data showing the mechanism of a possible inhibition.

Question 3: Has H. Lundbeck investigated whether sertindole interacts with the nuclear receptors CAR (constitutively active receptor) and/or PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Yes No

If yes: Has interaction with CAR been

Confirmed Excluded

If yes: Has interaction with PXR been

Confirmed Excluded

Please provide data confirming the find in a separate document.

VEDLEGG 8

Forslag til utbedret spørreskjema
(norsk og engelsk)

Spørsmål angående metabolismen til [Handelsnavn][®]

Vennligst fyll ut skjema på PC. Bruk piltaster og/eller tabulatur for å navigere i spørreskjemaet. Boksene krysses av ved å skrive en X. Oppgi tilleggsopplysninger i eget vedlegg.

Utfylt av (navn):

Dato:

Spørsmål 1: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og induksjon av CYP3A4?

Ja Nei

Hvis ja: Er induksjon av CYP3A4

Bekreftet Utelukket:

Hvis bekreftet: Er [generisk substans] en

Svak induktor Moderat induktor Kraftig induktor

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål 2: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og hemming av CYP3A4?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP3A4

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Hvis irreversibel:

Vennligst oppgi hemmingskonstanten (K_i) i µM:

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Fortsetter på neste side.

Spørsmål 3: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og induksjon av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er induksjon av CYP2C9

Bekreftet Utelukket:

Hvis bekreftet: Er [generisk substans] en

Svak induktor Moderat induktor Kraftig induktor

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Spørsmål 4: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og hemming av CYP2C9?

Ja Nei

Hvis ja: Er hemming av CYP2C9

Bekreftet Utelukket

Hvis bekreftet: Er hemmingen

Reversibel Irreversibel Mekanisme for hemming er ikke kjent

Hvis irreversibel:

Vennligst oppgi hemmingskonstanten (Ki) i μM :

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg. Inkluder også data som viser mekanisme for en eventuell hemming.

Spørsmål 5: Har dere som produsent gjort undersøkelser angående [generisk substans] og interaksjon med kjernereseptorene CAR (constitutively active receptor) og/eller PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Ja Nei

Hvis ja: Er interaksjon med CAR

Bekreftet Utelukket

Hvis ja: Er interaksjon med PXR

Bekreftet Utelukket

Vennligst oppgi hvilke funn som foreligger i et eget vedlegg.

Inquiry regarding complementary information on [Brand name][®]

Please complete the questionnaire electronically. To navigate, use the tabulator and/or arrow keys.

Write an X to mark the correct box. Please provide additional information in a separate document.

Your name:

Date:

Question 1: Has [Company name] investigated whether [generic substance] induces CYP3A4?

Yes No

If yes: Has induction of CYP3A4 been

Confirmed Excluded:

If confirmed: Is [generic substance] a

Weak inducer Moderate inducer Strong inducer

Please provide data confirming the find in a separate document.

Question 2: Has [Company name] investigated whether [generic substance] inhibits CYP3A4?

Yes No

If yes: Has inhibition of CYP3A4 been

Confirmed Excluded

If confirmed: What is the mechanism of inhibition?

Reversible Irreversible Mechanism of inhibition is not known

If irreversible, please provide the inhibition constant (K_i) in μM:

Please provide data confirming the find in a separate document. Please include data showing the mechanism of a possible inhibitor.

Fortsetter på neste side.

Question 3: Has [Company name] investigated whether [generic substance] induces CYP2C9?

Yes No

If yes: Has induction of CYP2C9 been

Confirmed Excluded:

If confirmed: Is [generic substance] a

Weak inducer Moderate inducer Strong inducer

Please provide data confirming the find in a seperate document.

Question 4: Has [Company name] investigated whether [generic substance] inhibits CYP2C9?

Yes No

If yes: Has inhibiton of CYP2C9 been

Confirmed Excluded

If confirmed: What is the mechanism of inhibition?

Reversible Irreversible Mechanism of inhibition is not known

If irreversible, please provide the inhibition constant (Ki) in μM :

Please provide data confirming the find in a seperate document. Please include data showing the mechanism of a possible inhibiton.

Question 5: Has [Company name] investigated whether [generic substance] interacts with the nuclear receptors CAR (constitutively active receptor) and/or PXR (Pregnane xenobiotic receptor)?

Yes No

If yes: Has interaction with CAR been

Confirmed Excluded

If yes: Has interaction with PXR been

Confirmed Excluded

Please provide data confirming the find in a seperate document.