

Ritonavir beeinflusst Darifenacin

Grad D: Erhöhtes Risiko für anticholinerge Effekte

Mechanismus

Darifenacin wird hauptsächlich durch die beiden CYP-Isoenzyme CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert. Ritonavir ist ein starker CYP3A4- und CYP2D6-Inhibitor [von Moltke LL, 1998] und hemmt zeitabhängig zusätzlich P-Glykoprotein, sodass der Abbau von Darifenacin gehemmt sein kann und erhöhte Arzneistoffkonzentrationen auftreten können [Michel MC, 2009].

Effekt

Gemäss Schweizer Fachinformation ist die gleichzeitige Gabe von Darifenacin und starken CYP-3A4-Inhibitoren kontraindiziert. Die gleichzeitige Gabe von 7,5 mg Darifenacin zusammen mit 400 mg Ketoconazol - ebenfalls einem starken CYP3A4-Inhibitor - führte zu einer 5-fachen Erhöhung der Steady State-Exposition von Darifenacin. Da CYP3A4 nach Gabe höherer Dosen Darifenacin noch stärker am Metabolismus beteiligt zu sein scheint, ist anzunehmen, dass das Ausmass der unerwünschten Effekte in der Kombination starker CYP3A4-Inhibitoren mit einer Dosis von 15 mg Darifenacin ausgeprägter ist. Symptome anticholinergener Nebenwirkungen können Mundtrockenheit, Sehstörungen, Schwindel oder auch Tachycardie sein.

Empfehlung

Die Kombination sollte vermieden werden. Muss sie gegeben werden, sollte eine niedrige Darifenacin-Dosis gegeben werden und eine engmaschige Monitorisierung bezüglich anticholinergener Nebenwirkungen durchgeführt werden.

Literatur

1. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Grassi JM, Granda BW, Duan SX, Fogelman SM, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI: Protease inhibitors as inhibitors of human cytochromes P450: high risk associated with ritonavir. [J Clin Pharmacol 1998]
2. Michel MC, Schäfers RF, de la Rosette JJ: [Drug-drug interactions in urology]. [Urologe A 2009]

