

# Quelles interactions lors de l'élimination rénale des médicaments?



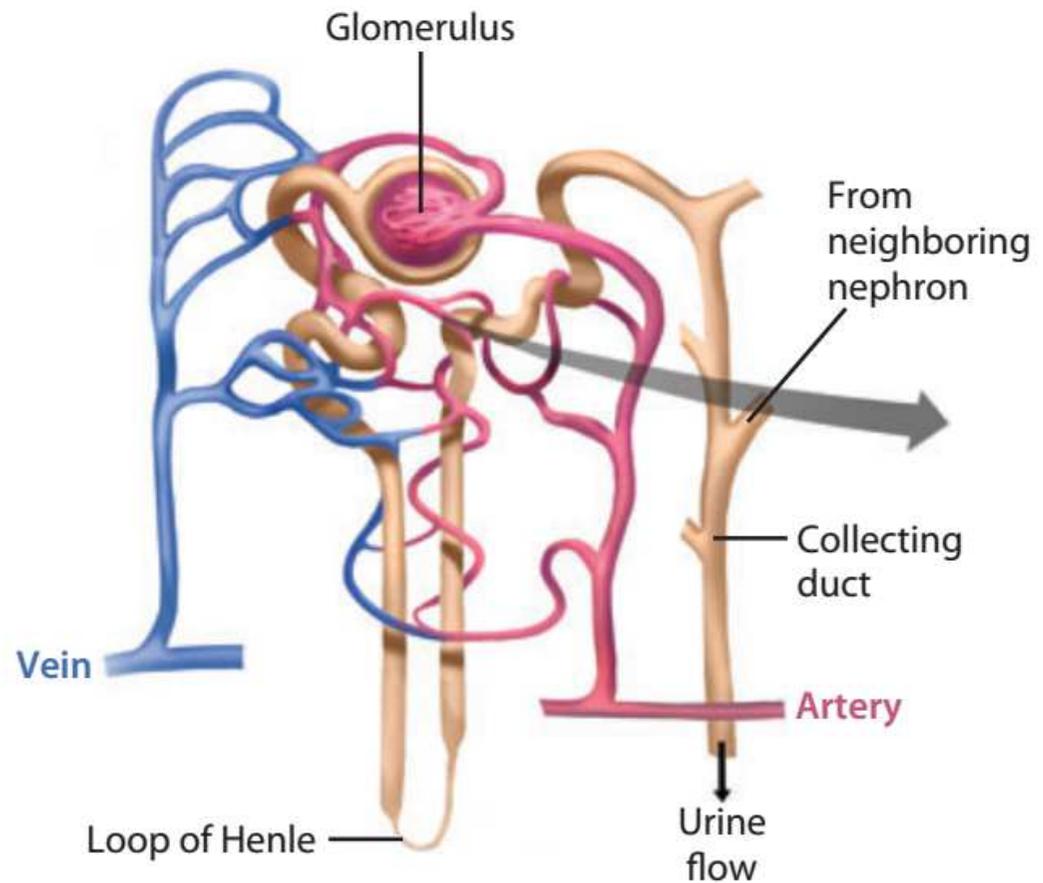
**CLAIRE PRESNE**  
**SERVICE DE NÉPHROLOGIE - CHU AMIENS**  
**15<sup>ÈME</sup> JOURNÉES DE PHARMACOVIGILANCE**  
**19/10/2017**

# Le néphron

Unité fonctionnelle du rein

Rôle de filtration glomérulaire puis d'échanges tubulaires

Filtration glomérulaire passive dépendant du poids moléculaire et de sa charge



## Transporteurs rénaux

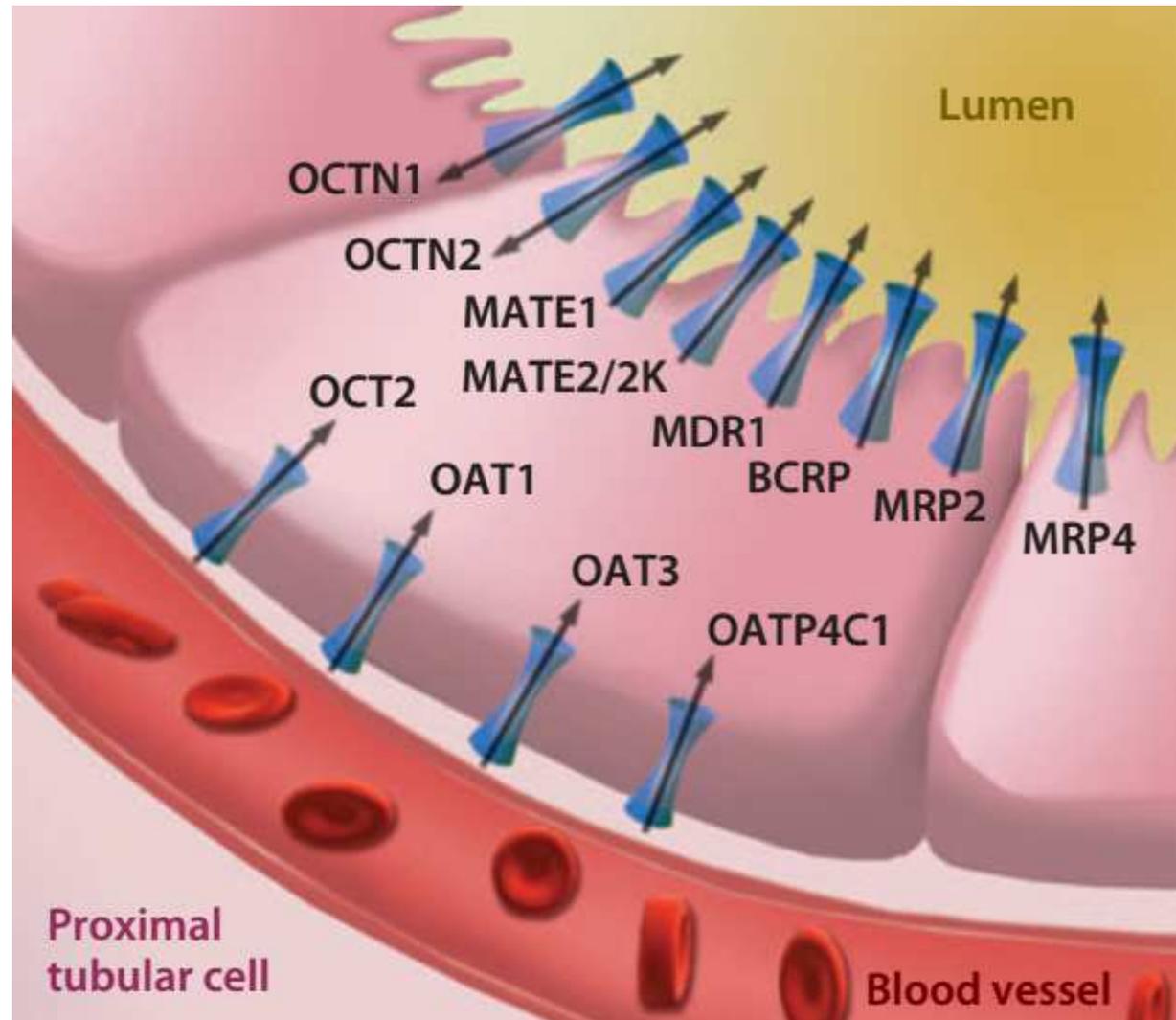
Situés dans la cellule tubulaire proximale

Sécrétion active

Premier transporteur au pôle basolatéral

Le second au pôle apical

400 transporteurs différents



# Exemple d'interaction sur un transporteur

MATE-1 : multidrug and toxin extrusion transporter

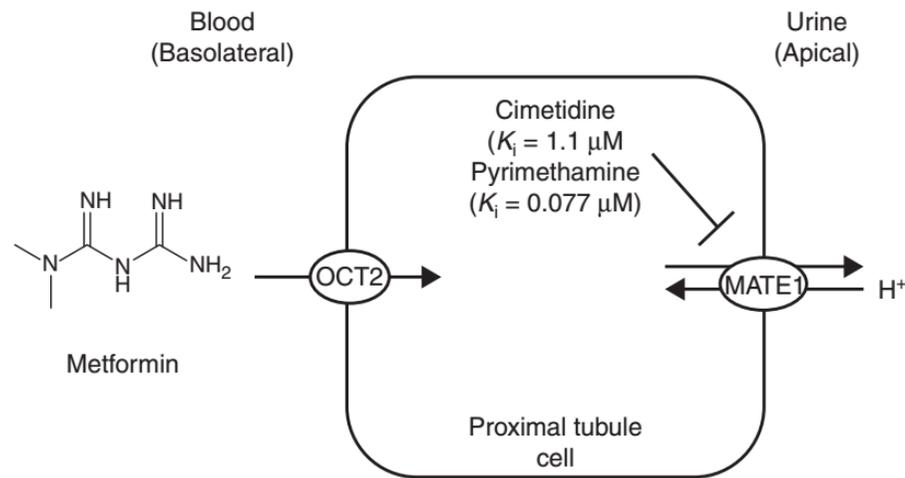
Metformine éliminée par ce transporteur

Cimétidine inhibe ce transporteur

Diminution de l'élimination de la metformine

**Table 1** Examples of clinical substrates and inhibitors for selected renal transporters

Transporter	Substrates	Inhibitors
ABCB1 (MDR1 or P-glycoprotein)	Dabigatran, digoxin, fexofenadine	Amiodarone, carvedilol, clarithromycin, dronedarone, itraconazole, lapatinib, lopinavir and ritonavir, propafenone, quinidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir and ritonavir, telaprevir, verapamil
ABCG2 (BCRP)	Rosuvastatin, sulfasalazine	Curcumin, cyclosporine A, eltrombopag
SLC22A6 (OAT1) SLC22A8 (OAT3)	Adefovir, <sup>a</sup> cefaclor, <sup>b</sup> ceftizoxime, famotidine, <sup>b</sup> furosemide, ganciclovir, <sup>a</sup> methotrexate, oseltamivir carboxylate, <sup>b</sup> penicillin G <sup>b</sup>	p-Aminohippuric acid (PAH), <sup>c</sup> probenecid, teriflunomide
SLC22A2 (OCT2), SLC47A1 (MATE1), SLC47A2 (MATE-2K)	Dofetilide, metformin	Cimetidine, dolutegravir, isavuconazole, pyrimethamine, ranolazine, trimethoprim, vandetanib



Basolateral transporter			Apical transporter		
Substrate	IC <sub>50</sub> , K <sub>i</sub> (μM)		Substrate	IC <sub>50</sub> , K <sub>i</sub> (μM)	
<i>SLC22A6</i> (OAT1)	1-BSA	514 <sup>b</sup>	<i>ABCG2</i> (BCRP, MXR), continued	Cerivastatin	18.1 <sup>e</sup>
	1-hexylpyridinium chloride	0.35 <sup>b</sup>		Daunomycin	59 <sup>e</sup>
	Acetazolamide	75 <sup>b</sup>		Dehydroepiandrosterone sulfate	55 <sup>e</sup>
	Acetaminophen	639 <sup>b</sup>		Delavirdine	18.7 <sup>b</sup>
	Acetylsalicylate	769 <sup>b</sup>		Efavirenz	20.6 <sup>b</sup>
	Adefovir	0.9 <sup>b</sup> , 1.5 <sup>b</sup> , 1.8 <sup>b</sup>		Elacridar	0.31 <sup>b</sup>
	Adipate	6.2 <sup>b</sup>		Erlotinib	0.15 <sup>e</sup>
	α-ketoglutarate	4.7 <sup>b</sup>		Fluvastatin	5.43 <sup>e</sup>
	Betamipron	6 <sup>b</sup> , 16.2 <sup>b</sup> , 23.6 <sup>b</sup>		Fumitremorgin C	0.47 <sup>b</sup> , 0.55 <sup>e</sup>
	Bumetanide	7.6 <sup>b</sup>		Ko143	0.01 <sup>b</sup>
	Candesartan	17 <sup>b</sup>		Lopinavir	7.66 <sup>b</sup>
	Cefamandole	30 <sup>b</sup>		Nelfinavir	13.5 <sup>b</sup>
	Cefazolin	180 <sup>b</sup>		Nilotinib	0.69 <sup>e</sup>
	Cefoperazone	210 <sup>b</sup>		Pitavastatin	2.92 <sup>e</sup>
	Cefotaxime	3,130 <sup>b</sup>		Rosuvastatin	15.4 <sup>e</sup>
	Ceftriaxone	230 <sup>b</sup>		Saquinavir	27.4 <sup>b</sup>
	Cephaloridine	1,250 <sup>b</sup> , 740 <sup>b</sup>		Simvastatin	18 <sup>e</sup>
	Cephalothin	220 <sup>b</sup>	SN-38	1.6 <sup>e</sup>	
	Cephradine	1,600 <sup>b</sup>	Sulfasalazine	0.73 <sup>a</sup>	
	Chlorothiazide	3.78 <sup>b</sup>	<i>SLC22A4</i> (OCTN1)	Disprocynium 24	14.6 <sup>b</sup>
	Cidofovir	60 <sup>b</sup>		Hercynine	1,450 <sup>b</sup>
	Cilastatin	1,470 <sup>b</sup>		L-ergothioneine	9 <sup>b</sup>
	Citrinin	3,080 <sup>b</sup>		Methimazole	7,520 <sup>b</sup>
	Cyclothiazide	84.3 <sup>b</sup>		Pyrimamide	182 <sup>b</sup>
	Diclofenac	4 <sup>b</sup> , 4.46 <sup>b</sup>		Thioperamide	254 <sup>b</sup>
	Diflunisal	0.85 <sup>b</sup>	Verapamil	10.8 <sup>b</sup>	
	DMPS	19 <sup>a</sup> , 83 <sup>b</sup>	<i>SLC22A5</i> (OCTN2)	Cefepime	1,700 <sup>b</sup>
	Ethacrynic acid	29.6 <sup>b</sup>		Cefoselis	6,400 <sup>b</sup>
	Etodolac	50 <sup>b</sup>		Cephaloridine	230 <sup>b</sup>
	Flurbiprofen	1.5 <sup>b</sup>	Emetine	4.2 <sup>a</sup>	
	Fluvastatin	26.3 <sup>b</sup>	<i>SLC47A1</i> (MATE1)	Amantadine	111.8 <sup>b</sup>
	Fumarate	1,733 <sup>b</sup>		Cetirizine	371.2 <sup>b</sup>
	Furosemide	18 <sup>b</sup>		Chloroquine	2.5 <sup>b</sup>
	Glutarate	4.9 <sup>b</sup> , 3.3 <sup>b</sup>		Chlorpheniramine	87.6 <sup>b</sup>
	Hippuric acid	20 <sup>b</sup>		Cimetidine	1.1 <sup>b</sup> , 3.8 <sup>b</sup>
	Hydrochlorothiazide	67.3 <sup>b</sup>		Desipramine	55.7 <sup>b</sup>
	Ibuprofen	8 <sup>b</sup> , 55.6 <sup>b</sup>		Diltiazem	12.5 <sup>b</sup>
	Indoleacetic acid	83 <sup>b</sup>		Diphenhydramine	87 <sup>b</sup>
	Indomethacin	3 <sup>b</sup> , 3.83 <sup>b</sup>		Disopyramide	83.8 <sup>b</sup>
	Indoxyl sulfate	83 <sup>b</sup>		DX-619	0.82 <sup>b</sup>
				Famotidine	0.6 <sup>b</sup>
				Imipramine	42 <sup>b</sup>



# En transplantation rénale

Ciclosporine et rosuvastatine

Association contre indiquée

Augmentation de l'AUC de la rosuvastatine et potentiellement de sa toxicité

**Table 1** Examples of clinical substrates and inhibitors for selected renal transporters

Transporter	Substrates	Inhibitors
ABCB1 (MDR1 or P-glycoprotein)	Dabigatran, digoxin, fexofenadine	Amiodarone, carvedilol, clarithromycin, dronedarone, itraconazole, lapatinib, lopinavir and ritonavir, propafenone, quinidine, ranolazine, ritonavir, saquinavir and ritonavir, telaprevir, verapamil
ABCG2 (BCRP)	Rosuvastatin, sulfasalazine	Curcumin, ciclosporine A, eltrombopag
SLC22A6 (OAT1) SLC22A8 (OAT3)	Adefovir, <sup>a</sup> cefaclor, <sup>b</sup> ceftizoxime, famotidine, <sup>b</sup> furosemide, ganciclovir, <sup>a</sup> methotrexate, oseltamivir carboxylate, <sup>b</sup> penicillin G <sup>b</sup>	p-Aminohippuric acid (PAH), <sup>c</sup> probenecid, teriflunomide
SLC22A2 (OCT2), SLC47A1 (MATE1), SLC47A2 (MATE-2K)	Dofetilide, metformin	Cimetidine, dolutegravir, isavuconazole, pyrimethamine, ranolazine, trimethoprim, vandetanib

# Probénécide

Uricosurique par inhibition de la réabsorption tubulaire de l'acide urique

Bloque la sécrétion active de nombreux médicaments :

- Pénicilline
- Cidofovir

Action sur OAT :  
organic anion transporter



Table 1. Putative mechanisms for renal drug-drug interactions caused by inhibition of anionic transport pathways.

Putative mechanism	Victim	Perpetrator	Description	Ref.
OAT1/OAT3	Acyclovir	Probenecid	CL <sub>r</sub> ↓32%	[129,130]
	Cefmetazole	Probenecid	CL <sub>r</sub> ↓40%	[100,102,131]
	Cidofovir	Probenecid	CL <sub>r</sub> ↓38%	[69,103]
	Famotidine	Probenecid	Renal tubular secretion ↓89%	[91,132]
	Fexofenadine	Probenecid	CL <sub>r</sub> ↓68%	[95,133]
	Furosemide	Probenecid	CL <sub>r</sub> ↓> 50%	[134,135]
	Oseltamivir	Probenecid	CL <sub>r</sub> ↓52%	[98]
	Penicillin	Probenecid	Plasma levels ↑3.4-fold	[99,100,136]

## Néphrotoxicité du cidofovir

Antiviral, analogue nucléosidique, analogue de la cytosine, actif sur CMV

Tubulopathie proximale + IRA + protéinurie tubulaire

Efflux par MRP2 plus lent que la captation par OAT : concentration intra cellulaire

Co-administration obligatoire avec du probénécide

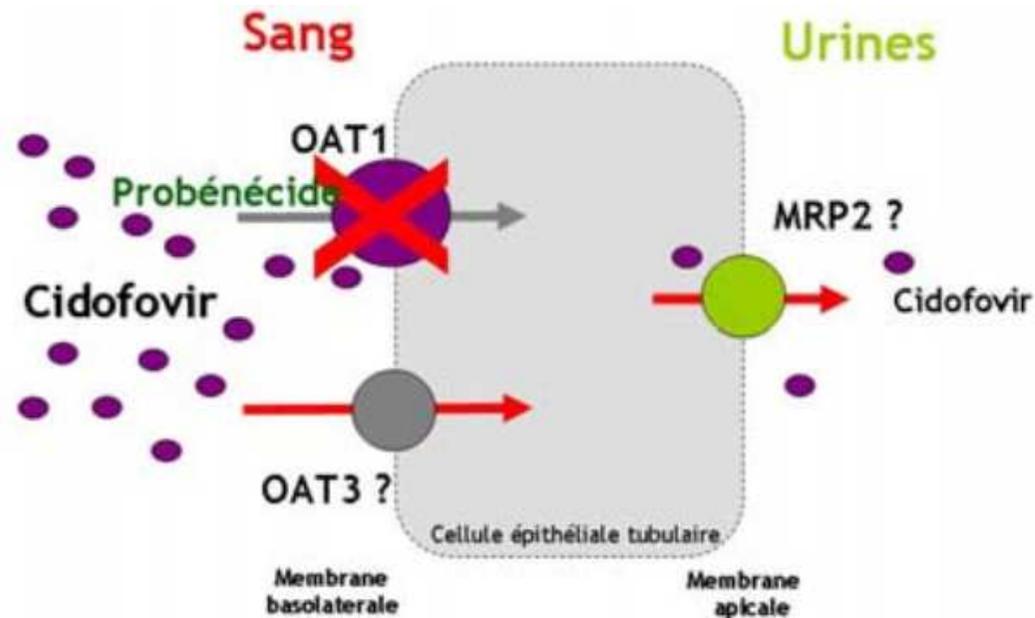


Table 3 Examples of clinical drug-drug interactions mediated by renal secretory transporters

Implicated transporters	Interacting drug	Affected drug	Clinical pharmacokinetic impact on affected drug (presented as fold change <sup>c</sup> )				
			AUC	C <sub>max</sub>	CL <sub>R</sub>	CL/F	t <sub>1/2</sub>
OATs	Furosemide	Lomefloxacin	1.1	NS	0.7	0.9	NS
OATs	Probenecid	Cefaclor	2.1	1.5	–	–	1.6
OATs	Probenecid	Cephadrine	2.4	1.9	–	–	1.5
OATs	Probenecid	Famotidine	1.8	1.5	0.4	0.1	NS
OATs	Probenecid	Ceftriaxone	0.7	–	–	1.3	0.8
OATs	Probenecid	Acyclovir	1.4	–	0.7	NS	–
OATs	Probenecid	Cefonicid	2.1	1.2	0.3	–	1.5
OATs	Probenecid	Cefoxitin	2.4	–	0.4	–	2
OATs	Probenecid	Cidofovir	–	–	0.5	0.6	–
OATs	Probenecid	Dicloxacillin	1.9	1.8	0.3	0.5	–
OATs/MRPs	Probenecid	Ciprofloxacin	1.7	NS	0.4	0.6	1.5
OATs/MRPs	Probenecid	Furosemide	2.7	1.5	0.3	0.4	1.7
OATs/OCTs	Cotrimoxazole (trimethoprim/ sulfamethoxazole)	Zidovudine	NS	–	0.4	NS	NS
OATs/OCTs	Cotrimoxazole (trimethoprim/ sulfamethoxazole)	Apricitabine	1.7	1.3	0.6	0.6	1.4
OCTs	Trimethoprim	Zidovudine	NS	–	0.5	NS	NS
OCTs/MATEs	Cetirizine	Pilsicainide	1.4	NS	–	–	–
OCTs/MATEs <sup>a</sup>	Cimetidine	Pindolol ( <i>S</i> - enantiomer)	1.4	1.3	0.7	–	NS
OCTs/MATEs <sup>a</sup>	Cimetidine	Metformin	1.5	1.7	0.7	–	–
OCTs/MATEs <sup>a</sup>	Cimetidine	Cephalexin	NS	NS	0.8	0.8	NS
OCTs/MATEs <sup>a</sup>	Cimetidine	Ranitidine	1.3	NS	0.7	–	1.3
OCTs/MATEs <sup>a</sup>	Cimetidine	Procainamide	1.4	NS	0.6	–	1.3
OCTs/MATEs <sup>a</sup>	Cimetidine	Pilsicainide	1.3	NS	0.7	0.7	1.2
OCTs/MATEs <sup>a</sup>	Cimetidine	Varenicline	1.3	–	0.8	0.8	–
OCTs/MATEs <sup>a</sup>	Cimetidine	Dofetilide <sup>b</sup>	1.5	1.3	0.7	0.7	1.3
MATEs	Pyrimethamine	Metformin	1.4	1.4	0.6	–	–



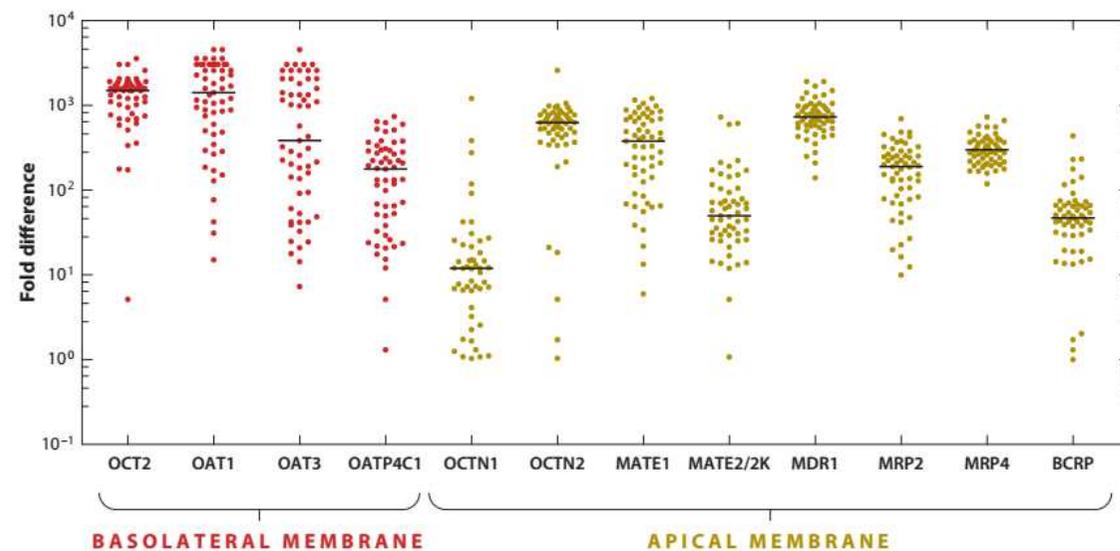
## Variations dans l'expression des transporteurs

Facteurs génétiques

Facteurs environnementaux

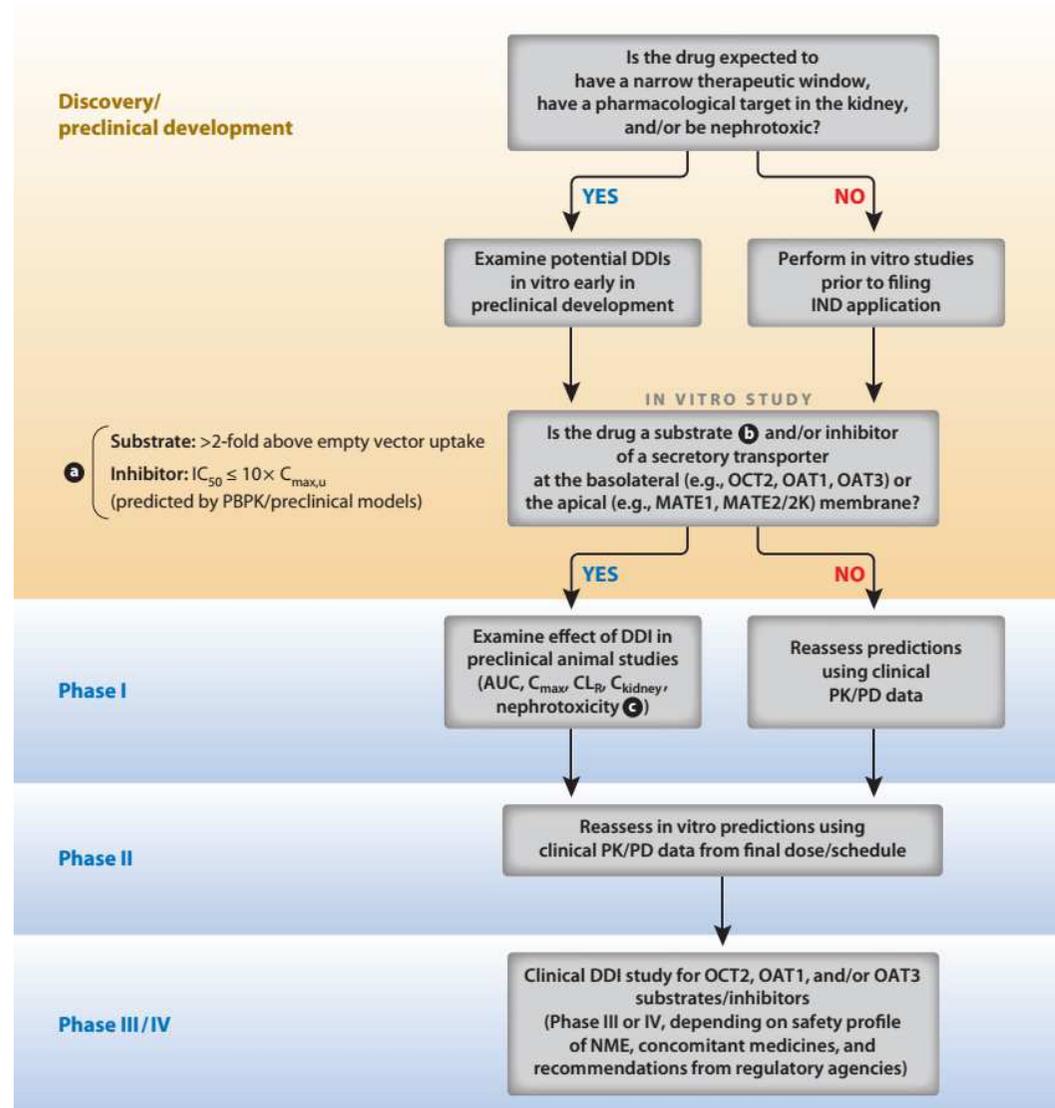
Diminution dans l'IRC, interférence des toxines urémiques

Modifications chez le nouveau né et la femme enceinte



# Pour les futurs médicaments

Recommandations de la FDA





# Expression rénale du CYP3A5

Seul cytochrome à avoir une expression rénale significative

Polymorphisme

Néphrotoxicité tacrolimus et ciclosporine

**Table 2 Representative substrates (drug and endobiotic) and inhibitors of renally expressed human cytochromes P450 and UDP-glucuronosyltransferases**

Enzyme	Substrates	Inhibitors
CYP3A5	Amlodipine, atorvastatin, carbamazepine, cyclosporine, diltiazem, docetaxel, fentanyl, indinavir, methadone, midazolam, nifedipine, ritonavir, sunitinib (and many other kinase inhibitors), saquinavir, simvastatin, tacrolimus, testosterone (6 $\beta$ -hydroxylation), triazolam, verapamil.	Diltiazem, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telithromycin
CYP4A11	Arachidonic acid, lauric acid.	
CYP4F2	Arachidonic acid, LTB <sub>4</sub> .	
CYP4F8	Arachidonic acid, PGH <sub>2</sub> .	
CYP4F11	Arachidonic acid, LTB <sub>4</sub> , chlorpromazine, erythromycin, imipramine, theophylline.	
CYP27B1	25-Hydroxy-vitamin D.	
UGT1A6	Acetaminophen, <sup>a</sup> deferiprone.	
UGT1A9	Arachidonic acid, canagliflozin, dapagliflozin, epacadostat, furosemide, mefenamic acid, mycophenolic acid, S-naproxen, <sup>b</sup> PGE <sub>2</sub> , propofol, regorafenib, retigabine, sorafenib, sulfinpyrazone.	Mefenamic acid, niflumic acid
UGT2B7	Aldosterone, arachidonic acid, chloramphenicol, codeine, <sup>c</sup> epirubicin, gemfibrozil, 20-HETE, morphine, naloxone, NSAIDs <sup>d</sup> (e.g., diclofenac, fenoprofen, ketoprofen, S-naproxen), PGE <sub>2</sub> , valproic acid, zidovudine.	Fluconazole, mefenamic acid

# Conclusion



- De nombreux transporteurs situés dans les cellules tubulaires proximales permettent l'élimination de nombreux médicaments
- Les interférences médicamenteuses ont lieu principalement par blocage d'un transporteur
- La connaissance des transporteurs peut permettre de prédire la survenue d'interactions
- Les interactions sont parfois utiles pour prolonger l'action d'un médicament ou protéger de sa toxicité

# Pour aller plus loin...



Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology



ISSN: 1742-5255 (Print) 1744-7607 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/iemt20>

Renal drug–drug interactions: what we have learned and where we are going

The Role of the Kidney in Drug Elimination: Transport, Metabolism, and the Impact of Kidney Disease on Drug Clearance

JO Miners<sup>1</sup>, X Yang<sup>2</sup>, KM Knights<sup>1</sup> and L Zhang<sup>2</sup>

VOLUME 102 NUMBER 3 | SEPTEMBER 2017 | [www.cpt-journal.com](http://www.cpt-journal.com)

Renal Transporters in Drug Development

Kari M. Morrissey, Sophie L. Stocker, Matthias B. Wittwer, Lu Xu, and Kathleen M. Giacomini

Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2013. 53:503–29