

Primera Reunión Anual del grupo:



20-21 de septiembre, 2016  
MADRID

ATENCIÓN FARMACEÚTICA  
AL PACIENTE  
ONCOHEMATOLÓGICO



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

# Manejo práctico de las **INTERACCIONES** farmacológicas en oncohematología

José Ant. Marcos Rodríguez  
F.E.A. Farmacia Hospitalaria  
Board Certified Oncology Pharmacist  
H. U. V. Macarena

Hospitales Universitarios  
Virgen Macarena - Virgen del Rocío



**Influencia que un fármaco ejerce sobre otro cuando se administran juntos produciendo un cambio cualitativo o cuantitativo en sus efectos.**

**También existen interacciones con alimentos y/o plantas medicinales.**



La edad, sexo, características antropométricas, aspectos fisiopatológicos de los pacientes y

## **polimorfismos genéticos**

pueden influir en la

**aparición y consecuencias de la interacción.**



**Las interacciones  
entre dos  
fármacos pueden  
ser beneficiosas,  
logrando una  
mayor eficacia  
o reduciendo  
la toxicidad  
entre otras  
cosas...**



... pero pueden  
poner en  
peligro  
**la vida**  
del paciente,  
por **fracaso**  
**terapéutico o por**  
**toxicidad.**

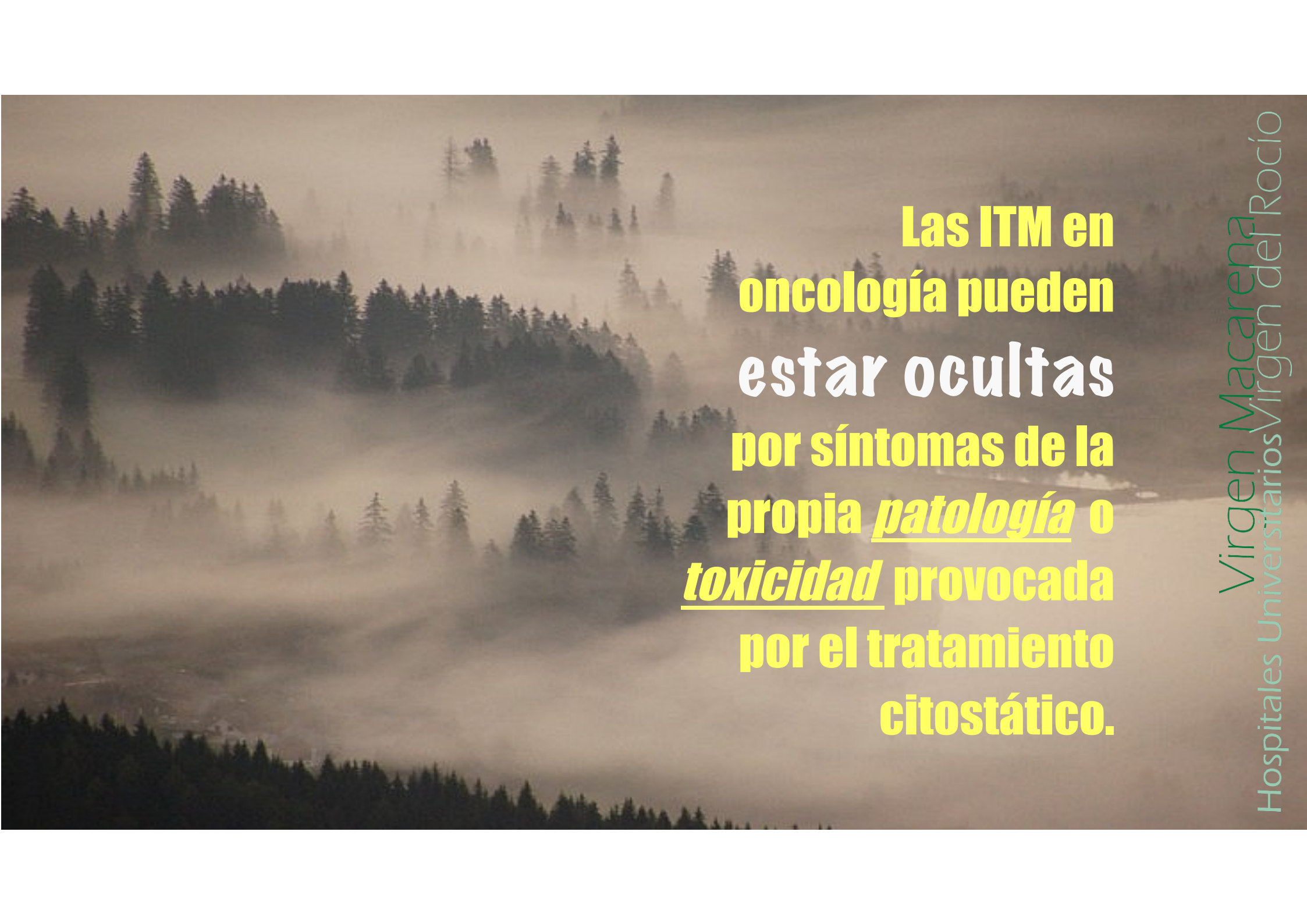
**paciente**  
**onco-hematológico**

**¿diferente?**



- ① **Numerosos fármacos implicados** durante el tratamiento: citostáticos, hormonas, antieméticos, analgésicos, antibióticos, antifúngicos, etc.
- ② El empleo frecuente de **medicinas alternativas** sin control
- ③ Las **comorbilidades asociadas** que aumentan con la edad, conllevan el uso de distintos medicamentos.
- ④ **Deterioro orgánico y envejecimiento**, afecta a la metabolización y excreción renal de los fármacos.
- ⑤ Medicamentos de **estrecho índice terapéutico**.





**Las ITM en  
oncología pueden  
estar ocultas  
por síntomas de la  
propia patología o  
toxicidad provocada  
por el tratamiento  
citostático.**



Las ITM son el origen del **14-25%** de las RAM grave,  
y causa de hospitalización del **1,6%** del total de  
ingresos.





**Algunos estudios han  
situado entre un**

**27-63%**

**la frecuencia de las ITM  
potenciales en  
pacientes adultos con  
cáncer.**

**La mayoría, por fármacos  
no antitumorales**

# Clasificación

En base al mecanismo



- I. Farmacodinámicas**
- II. Farmacocinéticas**

# Interacciones Farmacodinámicas

- Influencia de un fármaco sobre otro en los **receptores u órganos** en los que actúa.
- Son **previsibles**. Relacionado con sus efectos terapéuticos y adversos.
- Fenómenos de sinergia, potenciación, agonismo parcial, antagonismo, hipersensibilización o desensibilización de receptores.



# TRASTUZUMAB - ANTRACICLINAS

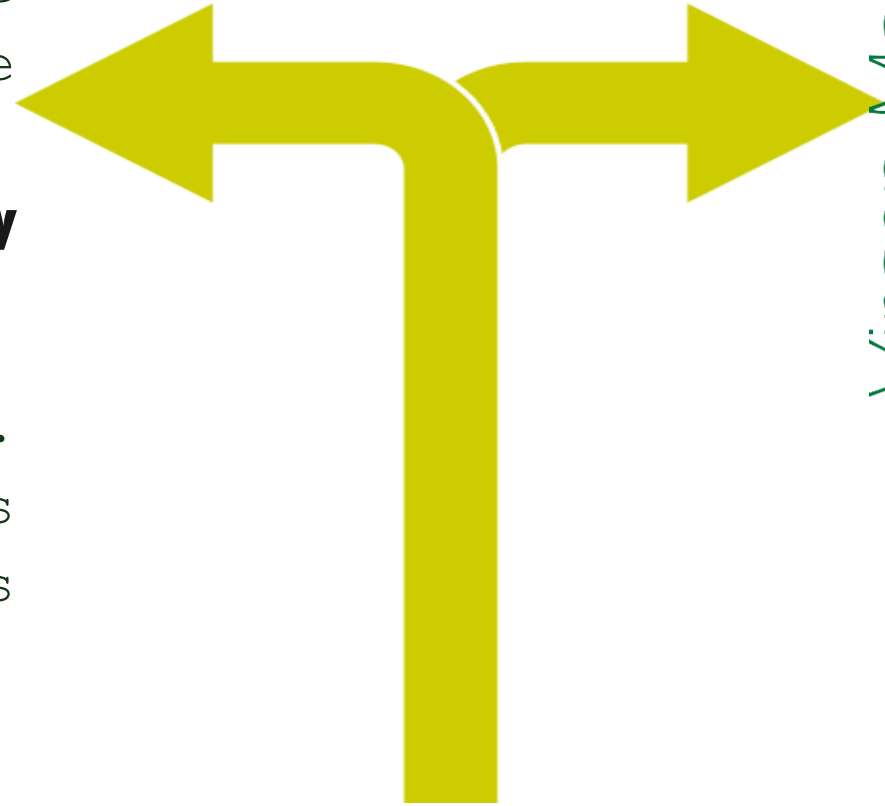
**“Riesgo de ICC (NYHA Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática...  
...En particular tras quimioterapia con una antraciclina.  
Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte”**

Las evaluaciones cardíacas al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento hasta los 24 meses.



# Interacciones Farmacocinéticas

- Influencia de un fármaco sobre los procesos farmacocinéticos de otro fármacos.
  - **Absorción, distribución, metabolismo y excreción.**
- Es útil la **monitorización terapéutica**.  
Concentraciones plasmáticas límites donde el fármaco es eficaz y seguro.



# **ABSORCIÓN**

**Las interacciones  
pueden afectar a la  
biodisponibilidad**

**en magnitud y  
velocidad de un  
determinado  
medicamento**



- 1. pH gastrointestinal**
- 2. Formación de compuestos no absorbibles**
- 3. Alteración de la motilidad intestinal**
- 4. Toxicidad gastrointestinal**

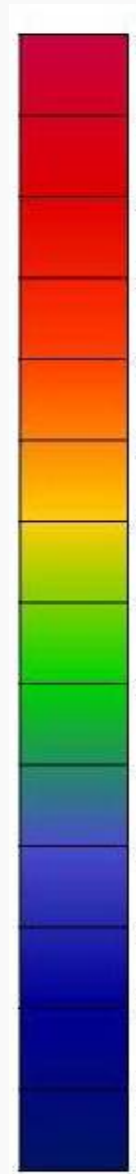
# Int. Farmacocinéticas

## ABSORCIÓN

### 1. pH gastrointestinal

- Existen fármacos cuya solubilidad es pH dependiente
- IBP, anti-H<sub>2</sub> y/o antiácidos pueden modificar el pH gástrico. Uso muy extendido en la población

**“DASATINIB: No se recomienda la utilización de los antagonistas-H<sub>2</sub> o IBP. Sin embargo, pueden administrarse productos con hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio hasta 2 horas antes o 2 horas después de la administración de dasatinib.”**





# Int. Farmacocinéticas

## ABSORCIÓN

### 2. Formación de compuestos no absorbibles

Las resinas de intercambio iónico pueden interferir la absorción de fármacos que se administren por vía oral, o que presentan circulación enterohepática.

**“Micofenolato mofetilo: La administración de una resina puede disminuir hasta un 40% el AUC de micofenolato mofetilo por descenso de la absorción digestiva.”**

# Int. Farmacocinéticas

# ABSORCIÓN

## 3. Alteración de la motilidad intestinal

Se modifica el tránsito y el tiempo en el que puede ser absorbido un medicamento.

- Afectada por la situación clínica del paciente.
- **Laxantes**
- **Opiáceos**: Inhiben el peristaltismo GI.
- **Anticolinérgicos** retrasan la motilidad GI.
- **Metoclopramida**: Aumento de la motilidad.

# Int. Farmacocinéticas

# **ABSORCIÓN**

## **4. Toxicidad gastrointestinal**

Muchos de los fármacos empleados en Oncología presentan toxicidad gastrointestinal (Diarrea), pudiendo afectar a la absorción de otros fármacos administrados por vía oral.

- Capecitabina



# DISTRIBUCIÓN

- Los medicamentos se transportan en **forma libre** (activo y capaz de atravesar barrera) o **unido a proteínas plasmáticas**.
- La afinidad a las proteínas es una característica individual de cada fármaco.



# Distribución

Dos fármacos con alta  
unión a proteínas  
puede causar  
toxicidad por  
desplazamiento al  
fármaco con menor  
afinidad y por  
consiguiente mayor  
exposición

**Importante cuando los  
fármacos tienen un estrecho  
índice terapéutico**



# **METABOLISMO**

**Transformar las  
sustancias que ya  
no son necesarias  
al organismo o  
que son tóxicas,  
para poder  
eliminarlas**



# Metabolismo

## Efecto de primer paso

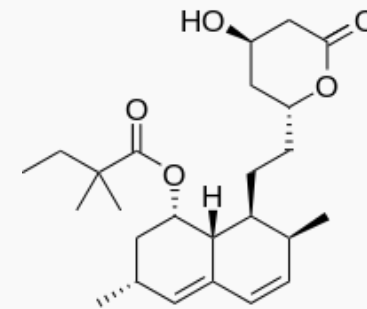
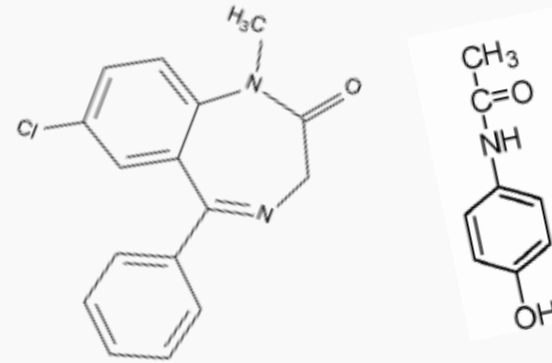


**Algunos fármacos se metabolizan antes de llegar a la circulación sistémica, al atravesar la pared intestinal e hígado.**

# Fase 1

Reacciones de **oxidación, reducción e hidrólisis** que alteran, crean nuevos grupos funcionales, o rompen enlaces liberando otros.

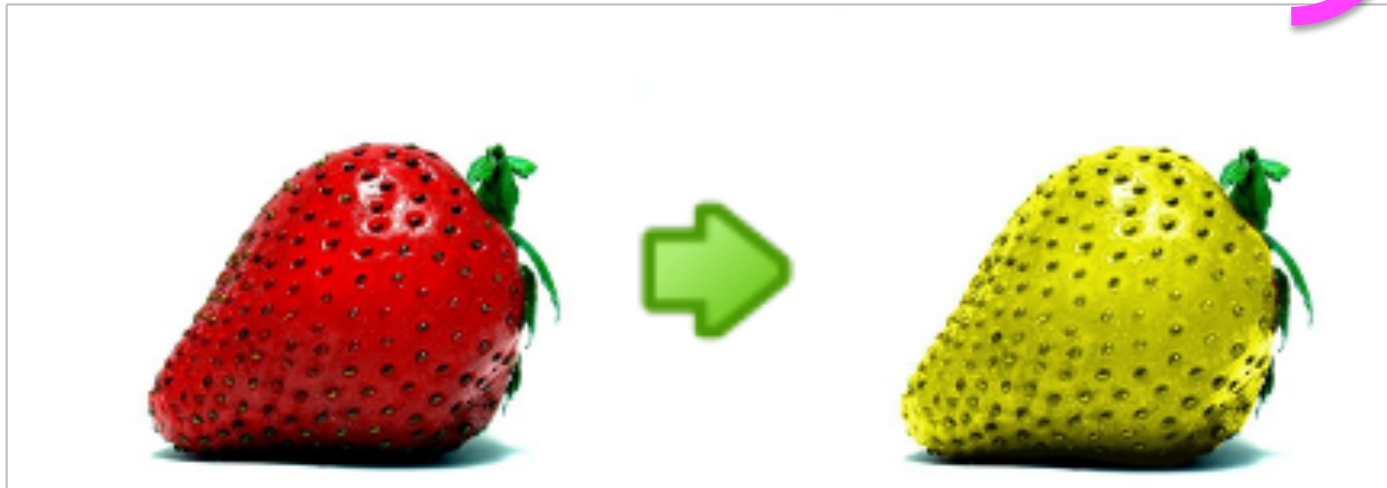
Se obtienen moléculas más **polares e hidrosolubles** que son más fácilmente **excretables** por la orina y por la bilis.



## Metabolismo

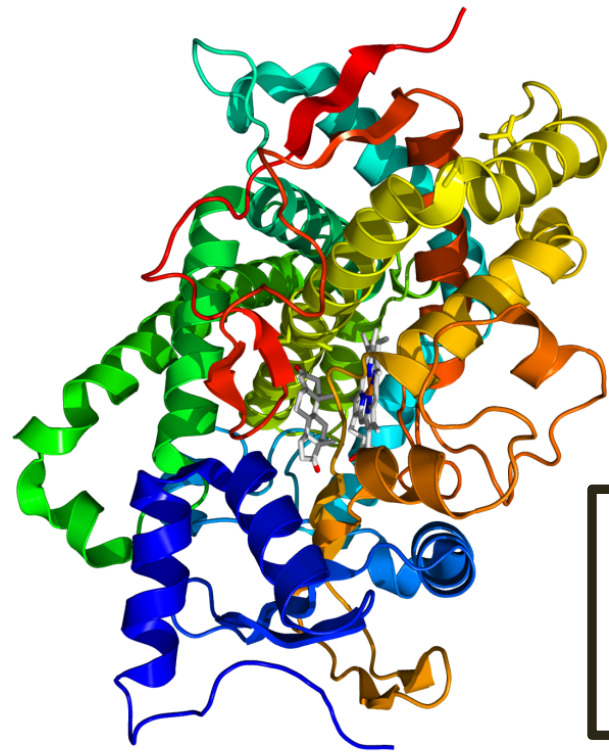


- **Inactivación de un fármaco activo.**
- **Activar un fármaco inactivo.**
- **Transformar un fármaco activo en otro con distinta o similar actividad terapéutica.**
- **Convertir un fármaco activo en otro tóxico.**



# Citocromo P450

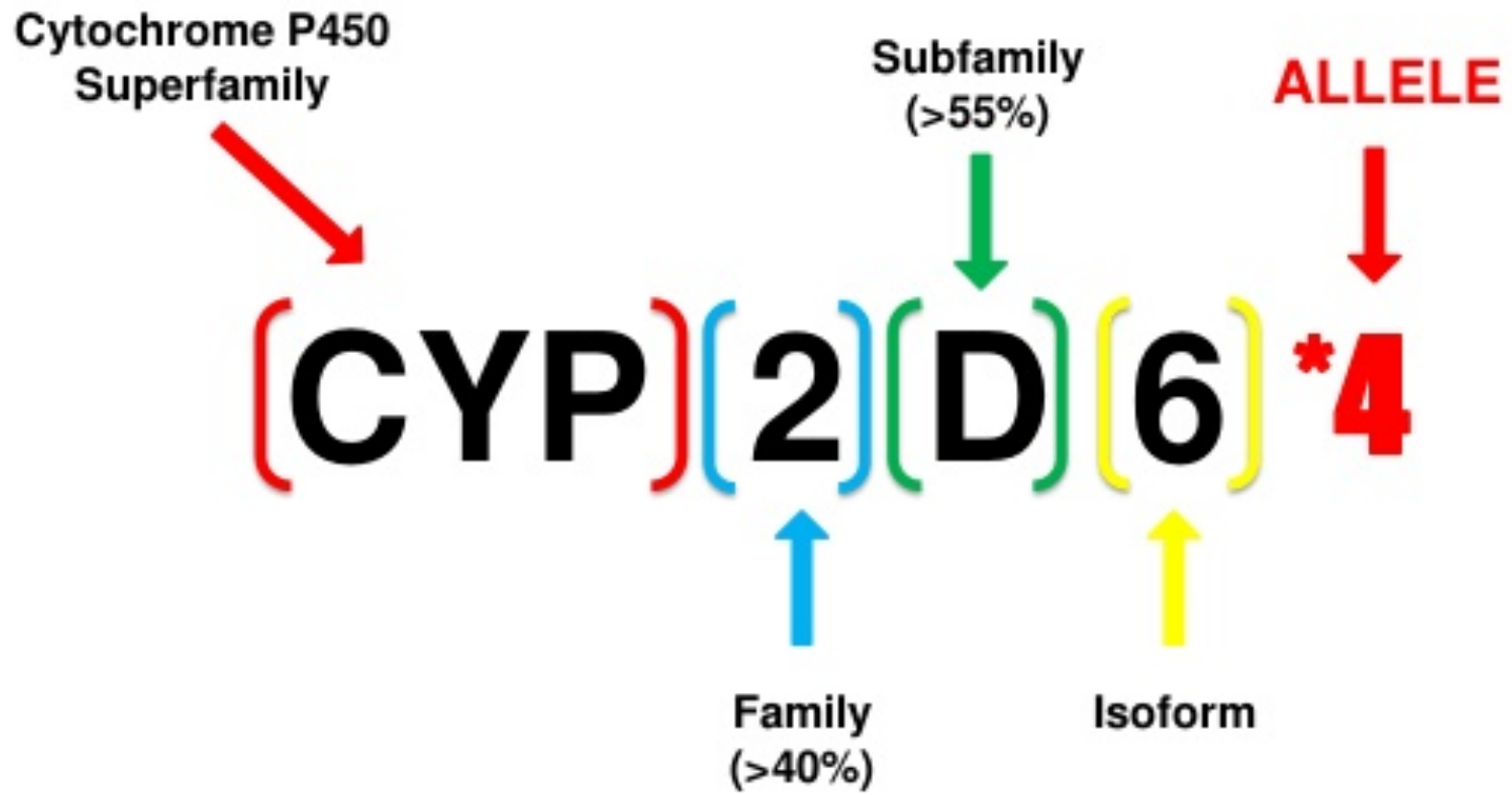
## Metabolismo Fase 1



- **Complejo enzimático encargado del metabolismo oxidativo.**
- **En hígado e intestino, principalmente**
- **Metabolizan distintos sustratos**
- **Susceptible de ser Inducido / inhibido**
- **El CYP3A4 es el más predominante de todos**

**Que dos medicamentos se metabolicen por el CYP3A4 no significa que compitan, ya que pueden unirse a zonas diferentes del isoenzima.**

# Metabolismo Fase 1



# Fase 2

**Fármacos o metabolitos de la fase I sufren reacciones de conjugación (acetilos, sulfatos, glucorónico), que enmascaran un grupo funcional.**

- Aumentan más la polaridad: son más fácilmente excretado.
- Enzimas: Glucuroniltransferasas, N-acetiltransferasa, sulfotransferasas y metiltransferasas.
- **Paclitaxel, ciclofosfamida, dexametasona** son entre otros, inductores de la glucuroniltransferasa.

Metabolismo



*In vitro*

Metabolismo  
Fase 2

# SORAFENIB + IRINOTECAN

Sorafenib inhibió la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9, y podría aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se eliminan por esta vía. Puede aumentar un 67 - 120 % el AUC de SN-38 y un 26 - 42 % del AUC de irinotecan.

Se desconoce importancia clínica.

Se recomienda **precaución** al administrar sorafenib con compuestos que se metabolizan a través de la vía UGT1A1 o UGT1A9.



# Variabilidad metabólica:

*Inhibición e Inducción metabólica*



Esta variación puede **disminuir o aumentar la actividad** enzimática.

Se conoce como **inhibición o inducción** metabólica y pueden dar lugar a interacciones medicamentosas

# INHIBICIÓN enzimática

## Metabolismo

**La presencia de inhibidores enzimáticos puede hacer perder la capacidad metabólica que presenta un isoenzima.**



Con la inhibición enzimática se obtienen **concentraciones mayores** del sustrato, con posible **aumento de toxicidad.**

Si se trata de un **profármaco**, puede producirse **pérdida de eficacia.**

**La inhibición  
tiene un efecto  
inmediato.**

**Al retirar el inhibidor  
se restaura la actividad,  
excepto en la  
I. irreversible**





# Inhibición puede ser **reversible** (competitiva, no competitiva) o **irreversible**

## ***I.R. Competitiva***

- Sustrato e inhibidor compiten por unirse al sitio activo de la enzima.
- La inhibición puede revertirse aumentando la concentración de sustrato.
- Afecta a la afinidad ( $K_M \uparrow$ ,  $V_{max} =$ ).
- La más frecuente

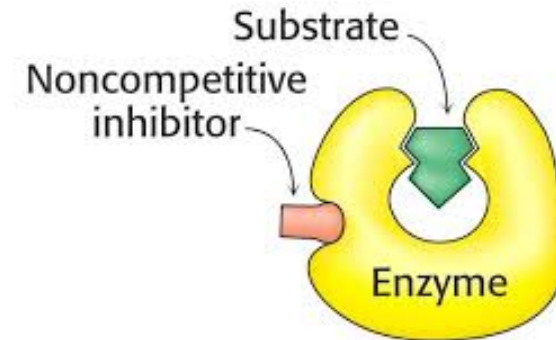
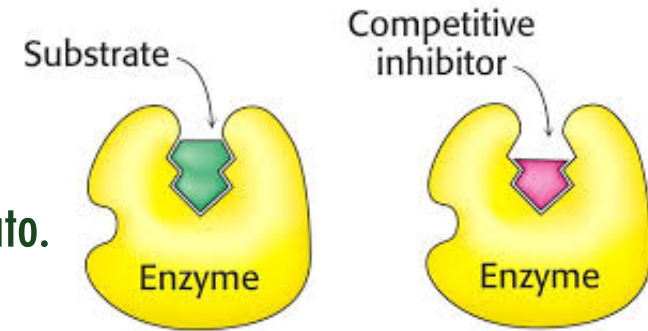
## ***I.R. NO Competitiva***

- El inhibidor se fija a un sitio distinto al centro activo.
- Afecta a la velocidad de la reacción ( $K_M =$ ,  $V_{max} \downarrow$ ).

# Metabolismo

## INHIBICIÓN

enzimática



# INDUCCIÓN enzimática

## Metabolismo

**Puede deberse a un aumento de la síntesis de los enzimas, debido a un aumento de la formación de ARNm (Transcripción) o a una disminución de su degradación.**

Se obtienen concentraciones **menores del sustrato**, con una posible **pérdida de efectividad**.

Si se trata de un **profármaco**, puede darse **toxicidad**.



# Receptores relacionados;

## Metabolismo INDUCCIÓN enzimática

AHR (Aryl hydrocarbon receptor)	PXR (Pregnane X receptor)	CAR (Constitutively active receptor)	PPAR- $\alpha$ (Peroxisome proliferator activated receptor)	GR (Glucocorticoid receptor)
<b>CYP1A1</b>	<b>CYP3A4</b>	<b>CYP2B6</b>	<b>CYP4A</b>	<b>CYP3A5</b>
<b>CYP1A2</b>	<b>CYP3A7</b>	<b>CYP2C8</b>		
<b>CYP1B1</b>	<b>CYP2C8</b>	<b>CYP2C9</b>		
	<b>CYP2C9</b>	<b>CYP3A4</b>		

↑  
**Digoxina**

↑  
**Rifampicina**  
**Dexametasona**  
**Paclitaxel**  
**Hipérico "San Juan"**

↑  
**Fenitoina**

↑  
**Fibratos**

↑  
**Glucocorticoides**

# RIFAMPICINA + TACROLIMUS

(Como ejemplo de inductor potente)

**La inducción enzimática causada por la rifampicina sobre el CYP3A4 es tan potente que el aumento de la dosis de tacrolimus, sustrato de este isoenzima, puede ser insuficiente para mantener concentraciones terapéuticas.**

Añadir itraconazol, inhibidor del CYP3A4, contrarresta el efecto inductor de la rifampicina. Se pueden obtener concentraciones terapéuticas de tacrolimus.



## **FDA:**

[http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/  
DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit](http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit)

## **INDIANA UNIVERSITY:**

<http://medicine.iupui.edu/CLINPHARM/ddis/main-table>

## Classification of Substrates

**Table 7. Examples(1) of Sensitive In Vivo CYP Substrates and CYP Substrates with Narrow Therapeutic Range (7/28/2011)**

<b>CYP Enzymes</b>	<b>Sensitive substrates(2)</b>	<b>Substrates with narrow therapeutic range(3)</b>
<b>CYP1A2</b>	Alosetron, caffeine, duloxetine, melatonin, ramelteon, tacrine, tizanidine	Theophylline, tizanidine
<b>CYP2B6 (4)</b>	Bupropion, efavirenz	
<b>CYP2C8</b>	Repaglinide(5)	Paclitaxel
<b>CYP2C9</b>	Celecoxib	Warfarin, phenytoin
<b>CYP2C19</b>	Lansoprazole, omeprazole, S-mephenytoin	S-mephenytoin
<b>CYP3A(6)</b>	Alfentanil, aprepitant, budesonide, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, dronedarone, eletriptan, eplerenone, everolimus, felodipine, indinavir, fluticasone, lopinavir, lovastatin, lurasidone, maraviroc, midazolam, nisoldipine, quetiapine, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tolcapitan, tipranavir, triazolam, vardenafil	Alfentanil, astemizole,(7) cisapride,(7) cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine(7)
<b>CYP2D6</b>	Atomoxetine, desipramine, dextromethorphan, metoprolol, nebivolol, perphenazine, tolterodine, venlafaxine	Thioridazine

## Classification of Inhibitors

**Table 5. Classification of In Vivo Inhibitors of CYP Enzymes(1) (7/28/2011) Drug Development and Drug Interactions.**

<b>CYP Enzymes</b>	<b>Strong Inhibitors(2)</b> ≥ 5-fold increase in AUC or > 80% decrease in CL	<b>Moderate inhibitors(3)</b> ≥ 2 but < 5-fold increase in AUC or 50-80% decrease in CL	<b>Weak inhibitors(4)</b> ≥ 1.25 but < 2-fold increase in AUC or 20-50% decrease in CL
<b>CYP1A2</b>	Ciprofloxacin, enoxacin, fluvoxamine	Methoxsalen, mexiletine, oral contraceptives, phenylpropanolamine, thiabendazole, zileuton	Acyclovir, allopurinol, caffeine, cimetidine, Daidzein,(5), disulfiram, Echinacea, (5) famotidine, norfloxacin, propafenone, propranolol, terbinafine, ticlopidine, verapamil
<b>CYP2B6</b>			Clopidogrel, ticlopidine prasugrel
<b>CYP2C8</b>	Gemfibrozil(6)		Fluvoxamine, ketoconazole, trimethoprim
<b>CYP2C9</b>		Amiodarone, fluconazole, miconazole, oxandrolone	Capecitabine, cotrimoxazole, etravirine, fluvastatin, fluvoxamine, metronidazole, sulfinpyrazone, tigecycline, voriconazole, zafirlukast
<b>CYP2C19</b>	Fluconazole,(7) Fluvoxamine,(8) ticlopidine(9)	Esomeprazole, fluoxetine, moclobemide, omeprazole, voriconazole	Allicin (garlic derivative), armodafinil, carbamazepine, cimetidine, etravirine, human growth hormone (rhGH), felbamate, ketoconazole, oral contraceptives(10)

<p><b>CYP3A</b></p>	<p>Boceprevir, clarithromycin, conivaptan, grapefruit juice,(11) indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, mibefradil, (12) nefazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole</p>	<p>Amprenavir, aprepitant, atazanavir, ciprofloxacin, darunavir/ritonavir, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fosamprenavir, grapefruit juice,(11) imatinib, verapamil</p>	<p>Alprazolam, amiodarone, amlodipine, atorvastatin, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, cyclosporine, fluoxetine, fluvoxamine, ginkgo,(5) goldenseal, (5) isoniazid, nilotinib, oral contraceptives, ranitidine, ranolazine, tipranavir/ritonavir, zileuton</p>
<p><b>CYP2D6</b></p>	<p>Bupropion, fluoxetine, paroxetine, quinidine</p>	<p>Cinacalcet, duloxetine, terbinafine</p>	<p>Amiodarone, celecoxib, cimetidine, desvenlafaxine, diltiazem, diphenhydramine, Echinacea,(5) escitalopram, febuxostat, gefitinib, hydralazine, hydroxychloroquine, imatinib, methadone, oral contraceptives, propafenone, ranitidine, ritonavir, sertraline, telithromycin, verapamil</p>



**Table 6. Classification of In Vivo Inducers of CYP Enzymes(1) (7/28/2011)**

<b>CYP Enzymes</b>	<b>Strong Inducers ≥ 80% decrease in AUC</b>	<b>Moderate Inducers 50-80% decrease in AUC</b>	<b>Weak Inducers 20-50% decrease in AUC</b>
CYP1A2		Montelukast, phenytoin, smokers versus non-smokers(2)	Moricizine, omeprazole, phenobarbital,
CYP2B6		Efavirenz, rifampin	Nevirapine
CYP2C8		Rifampin	
CYP2C9		Carbamazepine, rifampin	Aprepitant, bosentan, phenobarbital, St. John's Wort(3,4)
CYP2C19		Rifampin	Artemisinin
CYP3A	Avasimibe,(5) carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort(3)	Bosentan, efavirenz, etravirine, modafinil, nafcillin	Amprenavir, aprepitant, armodafinil, echinacea,(4) pioglitazone, prednisone, rufinamide
CYP2D6	None known	None known	None known

## INDUCERS

1A2      2B6      2C8      2C9      2C19      2D6      2E1      3A4,5,7

## INHIBITORS

Inhibitors compete with other drugs for a particular enzyme thus affecting the optimal level of metabolism of the substrate drug which in many cases affect the individual's response to that particular medication, e.g. making it ineffective.

■ **A Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.

■ **A Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.

■ **A Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.

FDA preferred<sup>1</sup> and acceptable<sup>2</sup> inhibitors for in vitro experiments.\*

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
■ fluvoxamine ■ ciprofloxacin					■ bupropion ■ cinacalcet ■ fluoxetine ■ paroxetine ■ quinidine <sup>1</sup>		HIV Antivirals: ■ indinavir ■ nelfinavir ■ ritonavir
■ cimetidine					■ duloxetine ■ sertraline ■ terbinafine		■ clarithromycin ■ itraconazole <sup>1</sup> ■ ketoconazole ■ nefazodone ■ saquinavir
■ amiodarone ■ efavirenz ■ fluoroquinolones ■ fluvoxamine ■ furafylline <sup>1</sup> ■ interferon ■ methoxsalen ■ mibefradil ■ ticlopidine	■ clopidogrel ■ thiotepa ■ ticlopidine <sup>2</sup> ■ voriconazole	■ gemfibrozil <sup>2</sup> ■ amiodarone	■ fluconazole <sup>2</sup>		■ amiodarone ■ cimetidine		■ suboxone ■ telithromycin
		■ glitazones ■ montelukast <sup>1</sup> ■ quercetin <sup>1</sup>		PPIs: ■ esomeprazole ■ lansoprazole ■ omeprazole <sup>2</sup> ■ pantoprazole	■ celecoxib ■ chlorpheniramine ■ chlorpromazine ■ citalopram ■ clemastine ■ clomipramine ■ cocaine ■ diphenhydramine ■ doxepin ■ doxorubicin ■ escitalopram ■ halofantrine ■ haloperidol ■ histamine H1 ■ oral ■ receptor ■ antagonists ■ hydroxyzine		■ diethyl- ■ dithiocarbamate <sup>2</sup> ■ disulfiram
			Other: ■ chloramphenicol ■ cimetidine ■ felbamate ■ fluoxetine ■ fluvoxamine ■ indomethacin ■ isoniazid ■ ketoconazole ■ modafinil ■ oral ■ contraceptives ■ oxcabazepine ■ probenecid				■ aprepitant ■ erythromycin ■ fluconazole ■ grapefruit juice ■ verapamil <sup>2</sup> ■ diltiazem ■ cimetidine
							■ amiodarone ■ NOT azithromycin ■ chloramphenicol ■ boceprevir ■ ciprofloxacin ■ delavirdine

■ carbamazepine ■ efavirenz ■ enzalutamide							HIV Antivirals: ■ efavirenz ■ nevirapine
■ carbamazepine ■ efavirenz ■ enzalutamide							■ barbiturates ■ carbamazepine
■ evirapine ■ phenobarbital ■ fampin ■ ecobarbital ■ St. John's Wort	■ norethindrone ■ NOT ■ pentobarbital ■ prednisone ■ rifampicin <sup>1</sup> ■ ritonavir ■ St. John's Wort	■ dexamethasone ■ rifampin	■ ethanol ■ isoniazid				■ enzalutamide ■ glucocorticoids ■ modafinil ■ oxcabazepine ■ phenobarbital <sup>2</sup> ■ phenytoin <sup>2</sup> ■ pioglitazone ■ rifabutin ■ rifampin <sup>1</sup> ■ St. John's Wort ■ troglitazone <sup>1</sup>

# Indiana University

# Proteínas TRANSPORTADORAS en las membranas celulares

Regulan el paso de diferentes moléculas a través de las membranas plasmáticas.



Proteínas  
**Transportadoras**

**Superfamilias ABC**  
(ATP-Binding Cassette)

**Superfamilia MF**  
(major Facilitator)

Transporte activo primario

Transporte activo secundario y terciario

Se acopla con moléculas de ATP

Se acopla con moléculas de ATP

**Transportadores BSEP**  
(bomba exportadora de sales biliares)

**OATP**  
(polipéptido transp. de aniones orgánicos)

**Glicoproteína P ó ABCB**  
(codificadas por el gen MDR-1)

**NTCP**  
(cotransportador de sodio-taurocólico)

# GLICOPROTEÍNA P

Proteínas  
Transportadoras

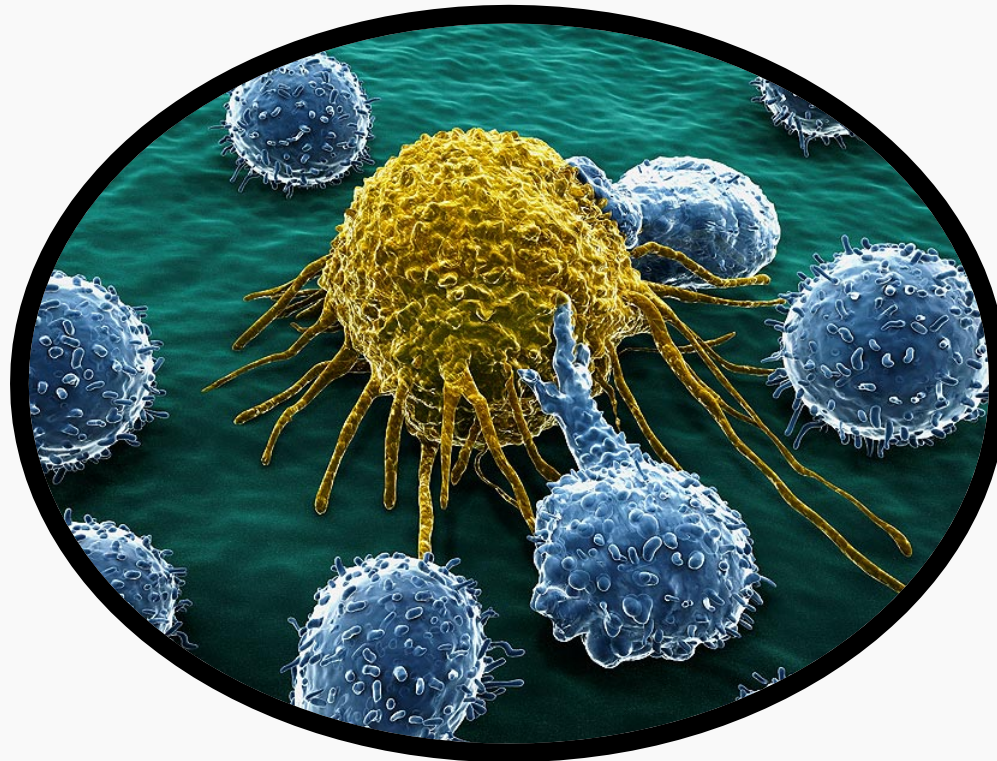
**Tiene capacidad para expulsar fármacos y metabolitos endógenos fuera de la célula.**

La gp-P localizada en la membrana de los enterocitos limita la absorción de un importante número de fármacos.



**Sobreexpresada en determinadas células tumorales.**

Causa de **resistencia a la quimioterapia** al limitar la entrada de los citostáticos al interior de las células tumorales.



**Su actividad puede estar alterada por polimorfismos genéticos y/o presencia de inhibidores o inductores de esta proteína.**

<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm#classInhibit>

**Table 13. Examples of In Vivo Substrates for Selected Transporters(1) (7/28/2011)**

Transporter	Gene	Substrate
P-gp	<i>ABCB1</i>	Aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran etexilate, digoxin, everolimus, fexofenadine, imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotecan

**Table 12. Examples of In Vivo Inhibitors and Inducers of Selected Transporters(1) (7/28/2011)**

Transporter	Gene	Inhibitor(2)	Inducer(3)
P-gp	<i>ABCB1</i>	Amiodarone, azithromycin,(4) captopril, carvedilol, clarithromycin, conivaptan, cyclosporine, diltiazem, dronedarone, erythromycin,(5) felodipine, itraconazole, ketoconazole,(4) lopinavir and ritonavir, quercetin,(4) quinidine, ranolazine, verapamil	Avasimibe, (6) carbamazepine, (7) phenytoin, rifampin, St John's wort,(8) tipranavir/ritonavir

# Polimorfismos

## FARMACOGENÉTICA





# Polimorfismos

La actividad de las enzimas metabólicas (Fase I y II) y de las proteínas transportadoras, pueden variar por la presencia de moléculas **inhibidoras o inductores**, o por la **situación clínica** del paciente.

**Las alteraciones genéticas también pueden contribuir a la variabilidad en la actividad de estas enzimas y que se produzcan interacciones farmacológicas.**

**En determinados medicamentos se recomiendan estudios farmacogenéticos para predecir respuesta farmacológica.**



# Polimorfismos Genéticos

Polimorfismos

# TACROLIMUS

**Los pacientes que presentan el polimorfismo CYP3A5\*3 obtienen concentraciones plasmáticas mas elevadas del fármaco, con respecto a los pacientes con el polimorfismo CYP3A5\*1.**

Se necesita aumentar dosis de tacrolimus



# Polimorfismos Genéticos

Polimorfismos

# TAMOXIFENO

**El tamoxifeno es un profármaco que necesita metabolizarse en endoxifeno para ser activo, y para ello necesita la actividad del CYP2D6.**

**Esta enzima tiene 4 expresiones fenotípicas:**

- 1. Metabolizadores pobres (ML)**
- 2. Metabolizadores intermedios (MI)**
- 3. Metabolizadores rápidos (MR)**
- 4. Metabolizadores ultra rápidos (MUR)**

Los pacientes MUR presentarían concentraciones plasmáticas de endoxifeno 2 y 4 veces mayores que los MI Y ML respectivamente



# EXCRECIÓN

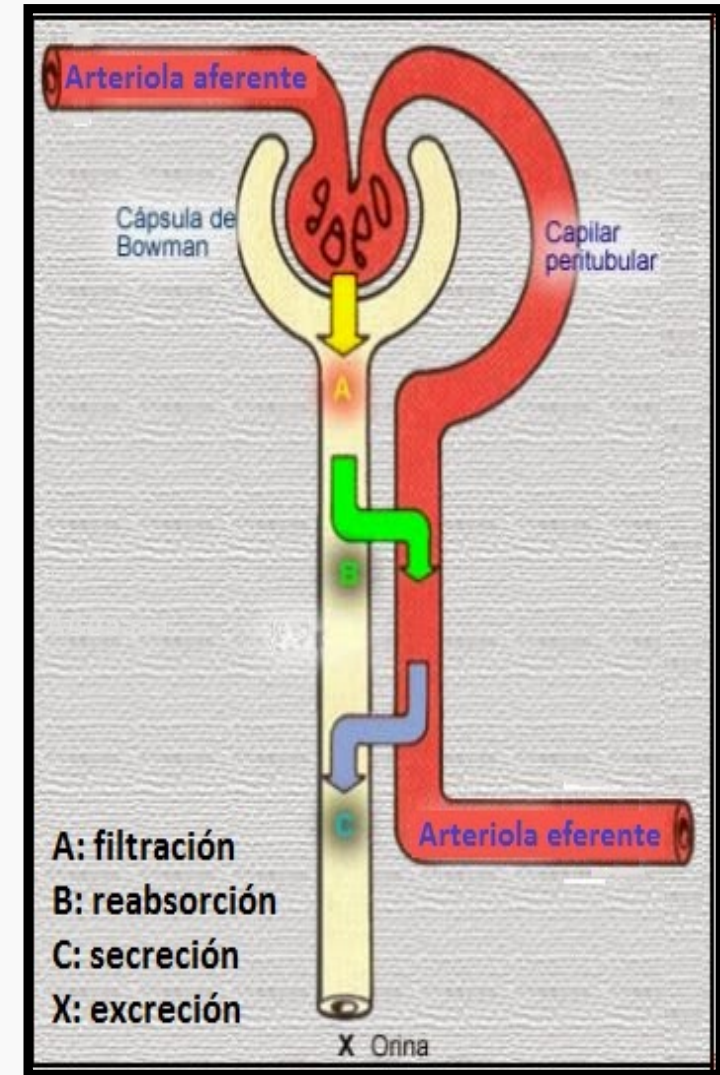
La excreción es el proceso por el que el medicamento y/o sus metabolitos se expulsan del organismo.



# RENAL

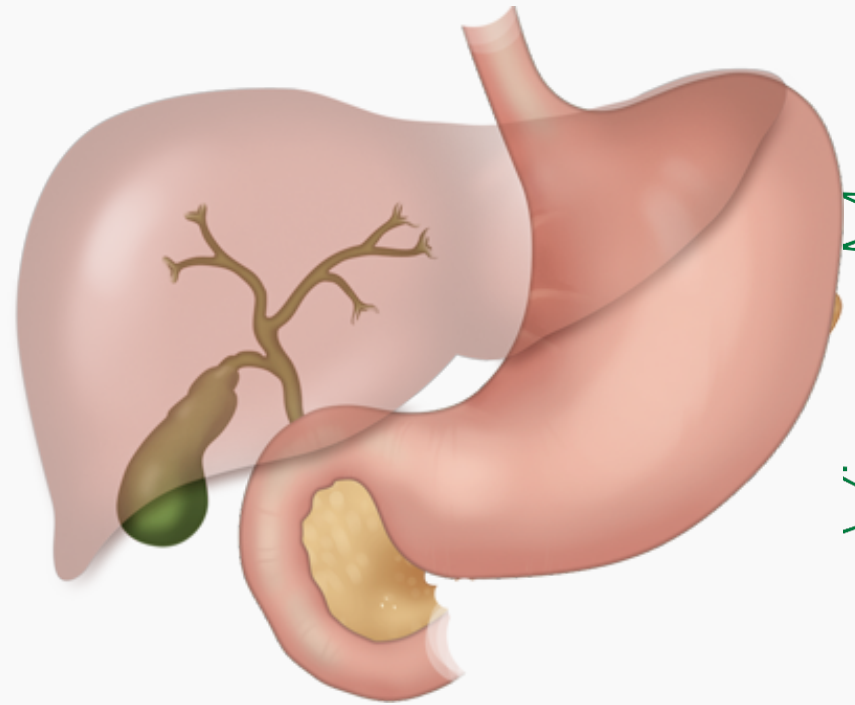
- Fármacos y metabolitos **hidrosolubles.**
- Los tres principales sistemas utilizados son la **filtración glomerular, la secreción tubular y la reabsorción tubular.**
- Las alteraciones en la excreción renal:
  - pH de la orina (reabsorción pasiva)
  - Flujo renal.
  - Variaciones de la secreción tubular de fármacos (activa)

## Excreción



# BILIAR

- La glucuronidación del fármaco a nivel hepático facilita la excreción biliar.
- Fármacos de alto peso molecular y que presentan grupos polares y/o lipófilos.
- El fármaco excretado puede ser reabsorbido a nivel intestinal (**circulación enterohepática**), lo que puede aumentar la sobreexposición al fármaco.

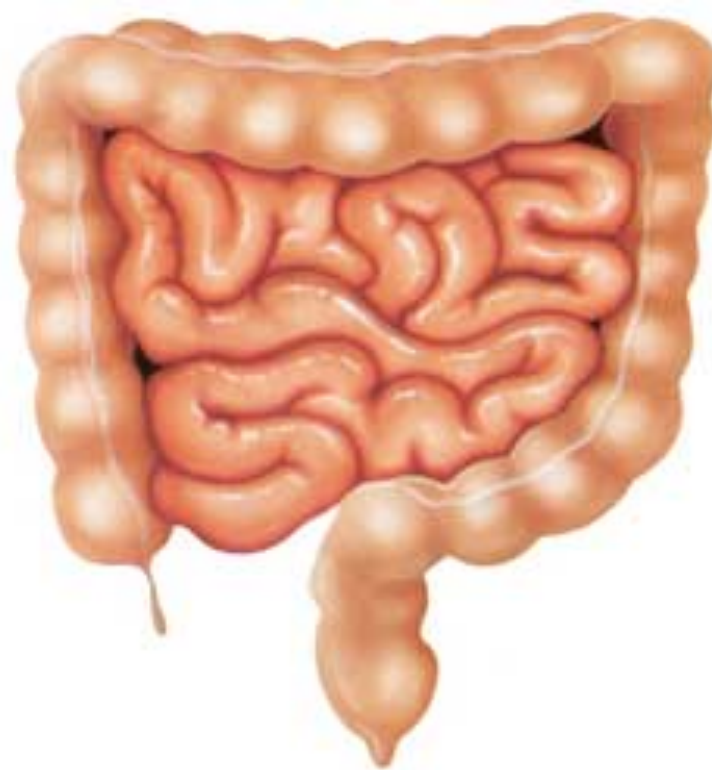


Excreción

# INTESTINAL

Excreción

Los fármacos que se eliminan a la luz intestinal a través de la bilis o del epitelio intestinal, y algunos metabolitos, pueden reabsorberse pasivamente en el intestino (circulación enterohepática), aumentando la exposición al fármaco



**Las interacciones a nivel de la excreción son menos frecuentes e importantes.**

**Las interacciones clínicamente significativas se producirán si afectan a moléculas farmacológicamente activas**




**Excreción**





# ¿Qué hacer?

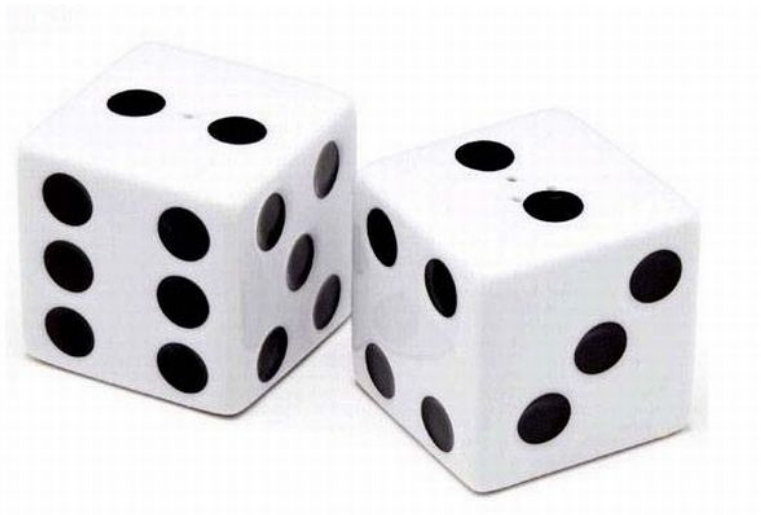


Analizar, clasificar y  
establecer la  
**relevancia clínica**  
de las interacciones.

# PROBABILIDAD

**Mediante el uso de herramientas determinaremos la probabilidad de un efecto sea debido a la interacción entre dos fármacos**

1. Algoritmo de Naranjo.
2. Algoritmo de Horn o Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF/DIPS).



# Algoritmo de Naranjo

Probabilidad de un efecto adverso causado por un medicamento.

## Ventaja

Cuestionario sencillo de resolver e interpretar.

## Limitaciones

No considera la interacción de dos fármacos como causa del evento.

CRITERIOS	SI	NO	NS	PUNTAJE
1. Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. Apareció la reacción después de que se administro el medicamento implicado?	+2	-1	0	
3. Ocurrió mejoría de la reacción adversa después de que suspendió el medicamento implicado o se administro un antagonista específico?	+1	0	0	
4. Reapareció la reacción adversa cuando se re administro el medicamento?	+2	-1	0	
5. Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
6. Ocurrió la reacción adversa después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7. Se demostró presencia del medicamento en fluidos corporales en concentraciones conocidas como toxicas?	+1	0	0	
8. Ocurrió variación en la gravedad de la reacción adversa cuando se modifico la dosis?	+1	0	0	
9. Ha experimentado el paciente reacción similar en exposiciones previas al medicamento o medicamentos similares?	+1	0	0	
10. Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	

CLASIFICACION	PUNTAJE
DEFINIDA	9 o mas
PROBABLE	5 - 8
POSIBLE	1 - 4
DUDOSA	0 o menos
NS	No sabe

# Algoritmo de Horn o *Escala de Probabilidades de Interacciones Farmacológicas (EPIF)*

- Basada Naranjo, pero considerando la participación de dos fármacos en el evento.

- Algoritmo de **referencia**

Preguntas	Si	No	Desc./NA								
1-¿Existen notificaciones o documentación creíble de la interacción en humanos?	+1	-1	0								
2-¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco precipitante?	+1	-1	0								
3- ¿La interacción observada es consistente con las propiedades interactivas del fármaco objeto?	+1	-1	0								
4- ¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	+1	-1	0								
5- ¿Remitió la interacción cuando se suspendió el fármaco precipitante sin cambiar el fármaco objeto? (si no se suspendió, usar Desc. o NA y obviar la pregunta 6)	+1	-2	0								
6- ¿Reapareció la interacción cuando se volvió a administrar el fármaco precipitante en presencia del fármaco objeto?	+2	-1	0								
7- ¿Pueden haber otras causas alternativas del evento que sean razonables?	-1	+1	0								
8- ¿Se detectó el fármaco objeto en sangre u otros fluidos en concentraciones consistentes con la interacción propuesta?	+1	0	0								
9- ¿Se confirmó la interacción con otra evidencia objetiva consistente con los efectos farmacológicos del fármaco objeto (otra diferente de la alteración de las concentraciones del fármaco incluidas en la pregunta 8)?	+1	0	0								
10- ¿Fue la interacción mayor cuando se incrementó la dosis del fármaco precipitante o menor cuando se disminuyó la dosis de este mismo fármaco?	+1	-1	0								
Puntuación total: _____											
<table border="0"> <tr> <td>Altamente probable:</td> <td>&gt;8</td> </tr> <tr> <td>Probable:</td> <td>5-8</td> </tr> <tr> <td>Posible:</td> <td>2-4</td> </tr> <tr> <td>Dudosa:</td> <td>&lt;2</td> </tr> </table>				Altamente probable:	>8	Probable:	5-8	Posible:	2-4	Dudosa:	<2
Altamente probable:	>8										
Probable:	5-8										
Posible:	2-4										
Dudosa:	<2										

# PROBABILIDAD Y EVIDENCIA

## Algoritmo de Horn

- Bien documentadas
- Documentadas
- Escasamente doc.



**RELEVANCIA  
CLÍNICA**

**EFFECTO CLÍNICO**  
Gravedad

<ul style="list-style-type: none"> <li>– Puede causar <b>daño o lesión</b> al paciente.</li> <li>– La interacción puede tener riesgo para la vida, hospitalización, incapacidad permanente o significativa, anomalías congénitas o malformaciones al nacer.</li> </ul>	<p><b>GRAVE</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hay necesidad de realizar un seguimiento del paciente.</li> <li>– Puede causar <b>modificación</b> de la farmacoterapia o empleo de nuevos fármacos para tratar el problema o la prolongación de la hospitalización.</li> </ul>	<p><b>MODERADA</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>No causa daño</b> al paciente.</li> <li>– No requiere modificación de la farmacoterapia.</li> <li>– No prolonga la hospitalización del paciente.</li> </ul>	<p><b>LEVE</b></p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Se desconoce gravedad y repercusión clínica.</li> <li>– A falta de más evidencia, no se puede establecer recomendación específica de actuación.</li> </ul>	<p><b>NO Determinada</b></p>



# NIVELES RELEVANCIA CLÍNICA

<b>Nivel I</b>	<b>Riesgo muy alto</b>	Los efectos de la IF pueden obligar a la hospitalización, y ocasionar lesiones irreversibles, fallo del tratamiento y en casos extremos la muerte del paciente. <b>No deben asociarse.</b>
<b>Nivel II</b>	<b>Riesgo alto</b>	Los efectos de la IF son graves, por falta de eficacia o toxicidad. Se debe <b>modificar la posología</b> de los fármacos implicados y valorar los efectos adversos y/o la eficacia.
<b>Nivel III</b>	<b>Riesgo medio</b>	Los efectos de la IF son moderados o leves. Se debe <b>modificar la posología de algunos</b> de los fármacos y valorar los efectos adversos y/o la eficacia.
<b>Nivel IV</b>	<b>Riesgo bajo o leve</b>	Los efectos de la IF se consideran tolerables. <b>No requeriría intervención.</b>





**Teniendo en cuenta el riesgo/beneficio de los medicamentos y las características de los pacientes y de su entorno...**

## **¡ Decidir !**

- Si el medicamento causante u objeto de la interacción es de **escaso valor terapéutico, no debe prescribirse**
- Si hay alternativas eficaces y seguras, **sustituirse.**
- **Evitar** prescripción de fármacos que **inhiban o induzcan** significativamente los isoenzimas.
- Prescribir fármacos que se eliminen por **varias vías metabólicas.**
- **Controlar concentraciones plasmáticas** del fármaco objeto de interacción



Por ejemplo.

Se recomienda que antiepilépticos  
inductores sean **evitados** por afectar la  
eficacia de los citostáticos.

Sustituirlos por  
Antiepilépticos **NO** inductores:

- Gabapentina
- Lamotrigina
- Levetiracetam
- Pregabalina
- Topiramato
- Zonisamida



*Por ejemplo.*



Support Care Cancer  
DOI 10.1007/s00520-014-2322-0

ORIGINAL ARTICLE

## The development and evaluation of an oncological palliative care deprescribing guideline: the 'OncPal deprescribing guideline'

Julian Lindsay · Michael Dooley · Jennifer Martin ·  
Michael Fay · Alison Kearney · Mohsina Khatun ·  
Michael Barras

Received: 4 March 2014 / Accepted: 11 June 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

- **Pacientes en tratamiento paliativo**
- **Esperanza de vida menor de 6 meses**

# DEPRESCRIBING

Medication class	Medication	Considerations for limited benefit	Explanation
Blood and blood-forming organs	Aspirin	For primary prevention only.	Long-term benefits at population level. Little short or intermediate term risk of stopping (1). Drugs for primary prevention have, in general, no place in the treatment of end-of-life patients since the time-to-benefit usually exceeds life expectancy (2).
Cardiovascular system	Dyslipidaemia medications Statins Fibrates Ezetimibe Antihypertensives ACE inhibitors Sartans Beta blockers Calcium channel blockers Thiazide Diuretics	All indications.  If sole use is to reduce mild to moderate hypertension for secondary prevention of cardiovascular events or as management of stable coronary artery disease. <sup>ab</sup>	Long-term benefits at population level. Little short or intermediate term risk of stopping (1).  Long-term benefits at population level. Ongoing therapy unnecessary in most shortened life expectancy (1).
Musculo-skeletal system	Osteoporosis medications Bisphosphonates Raloxifene Strontium Denosumab	Except if used for the treatment of hypercalcaemia secondary to bone metastases.	Except if used for the treatment of hypercalcaemia secondary to bone metastases. Long-term benefits at population level. Little short or intermediate term risk of stopping (1).
Alimentary tract and metabolism	Peptic ulcer prophylaxis Proton pump inhibitors H2 antagonists	Lack of any medical history of gastrointestinal bleeding, peptic ulcer, gastritis, GORD or the concomitant use of anti-inflammatory agents including NSAIDs and steroids (3).	Ongoing therapy unnecessary in most shortened life expectancy (1).
Oral Hypoglycaemics Metformin Sulfonylureas Thiazolidinediones DPP-4 inhibitors GLP-1 analogues Acarbose	If sole use is to reduce mild hyperglycaemia for secondary prevention of diabetic associated events. <sup>c</sup>	Potential short-term complications outweigh benefit (1).	
Vitamins Minerals Complementary—alternative medicines	If not indicated to treat a low blood plasma concentration.	No evidence for effectiveness (4, 5). <sup>d</sup>	

- **Beneficios a largo plazo que superan la esperanza de vida**

- **Bajo riesgo a corto o medio plazo si se suspende la medicación**



¿qué  
dicen las  
**Fichas**  
**Técnicas**  
medicamentos?



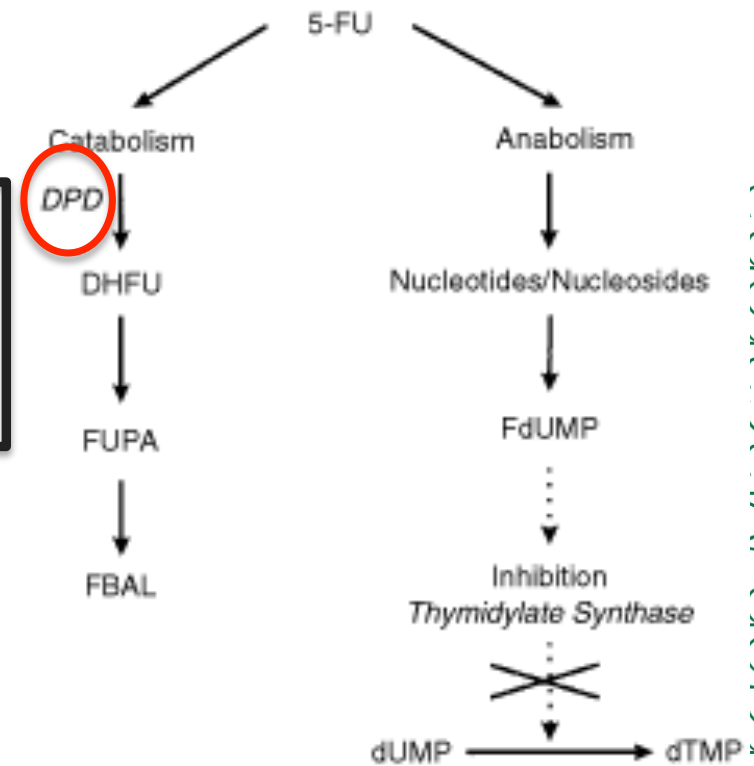
# Quimioterapia convencional

# 5- FLUOROURACILO

Análogos de los nucleósidos, **BRIVUDINA**, pueden inhibir la Dihidropirimidina DH.

Aumento drástico de la concentración 5FU.  
Toxicidad → Muerte

- **CONTRAINDICADO. No asociar**
- **Intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización de brivudina y comienzo de 5-fluoropirimidínicos.**
- **Determinar actividad DPD antes tratamiento fluoropirimidinas.**





# 5- FLUOROURACILO

## Contraindicados:

- **5FU**
- **Capecitabina**
- **Floxuridina**
- **Tegafur**
- **Flucitosina**
- **Sus presentaciones tópicas**



Nota informativa



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
**AEMPS**

**BRIVUDINA (BRINIX®, NERVINEX® Y NERVOL®):  
INTERACCIÓN POTENCIALMENTE MORTAL CON  
5-FLUOROPIRIMIDINAS**

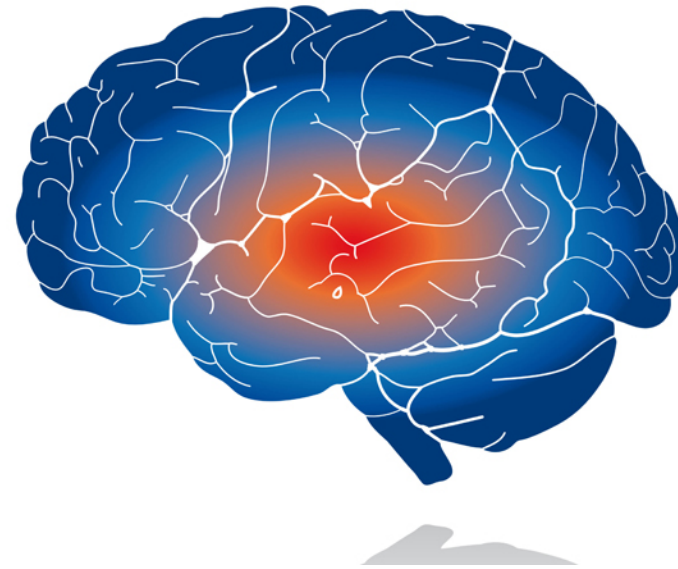
Fecha de publicación: 1 de junio de 2012

Categoría: MEDICAMENTOS USO HUMANO, SEGURIDAD.  
Referencia: MUH (FV), 07/2012

*Se recuerda a los profesionales sanitarios que la administración de brivudina está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos y en aquellos sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con medicamentos del grupo de las 5-fluoropirimidinas.*

## 5- FLUOROURACILO

Las **convulsiones son un problema frecuente** en pacientes con cáncer. La incidencia de epilepsia en pacientes con gliomas de alto grado supera el 40% y en los de bajo grado la incidencia alcanza el 70%.



El 5-FU puede ocasionar elevadas concentraciones de **FENITOINA**, probablemente por inhibición del CYP2C9.

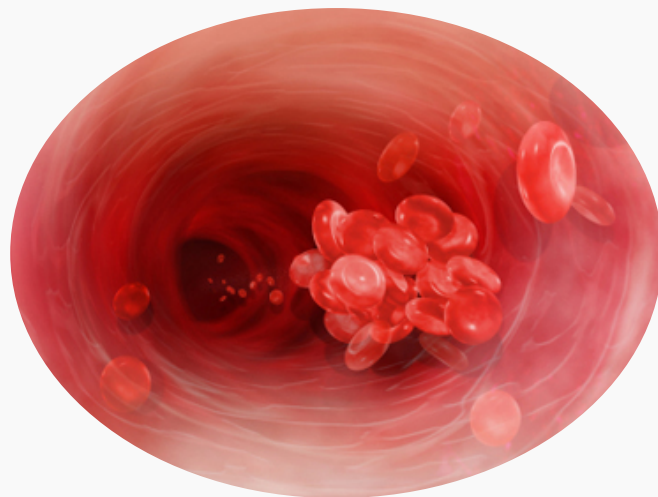
**¡¡ TOXICIDAD !!**

## 5- FLUOROURACILO

La administración conjunta de 5-FU y el anticoagulante **WARFARINA** potencia la acción de warfarina

Interacción clínicamente relevante. Grave

Monitorizar INR y ajustar dosis (inicio o en la discontinuación).



# CAPECITABINA

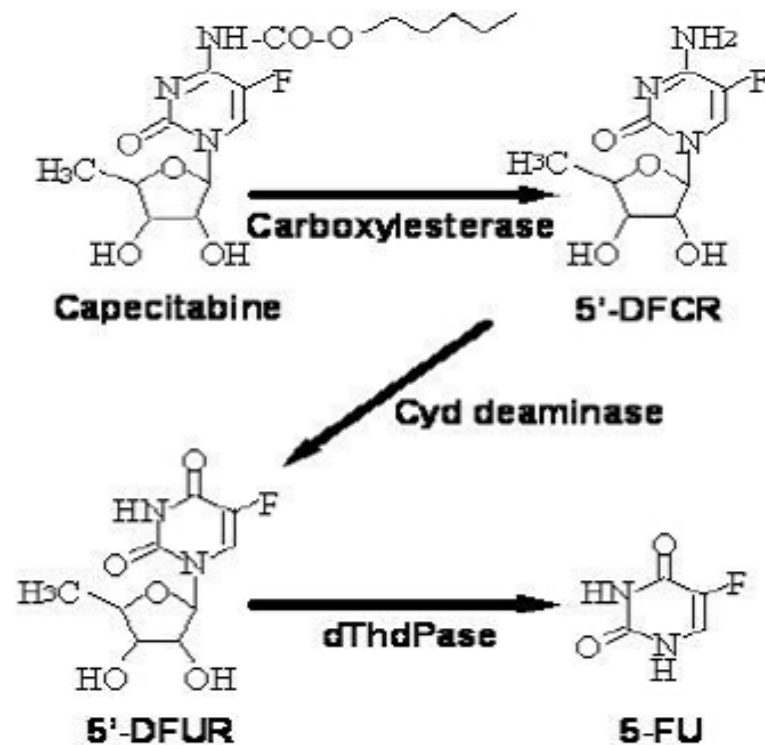
Es un profármaco de 5-FU

WARFARINA  
FENITOINA  
BRIVUDINA

= interacciones con 5-FU

La administración con **ALOPURINOL** pueden disminuir la eficacia del 5-FU.

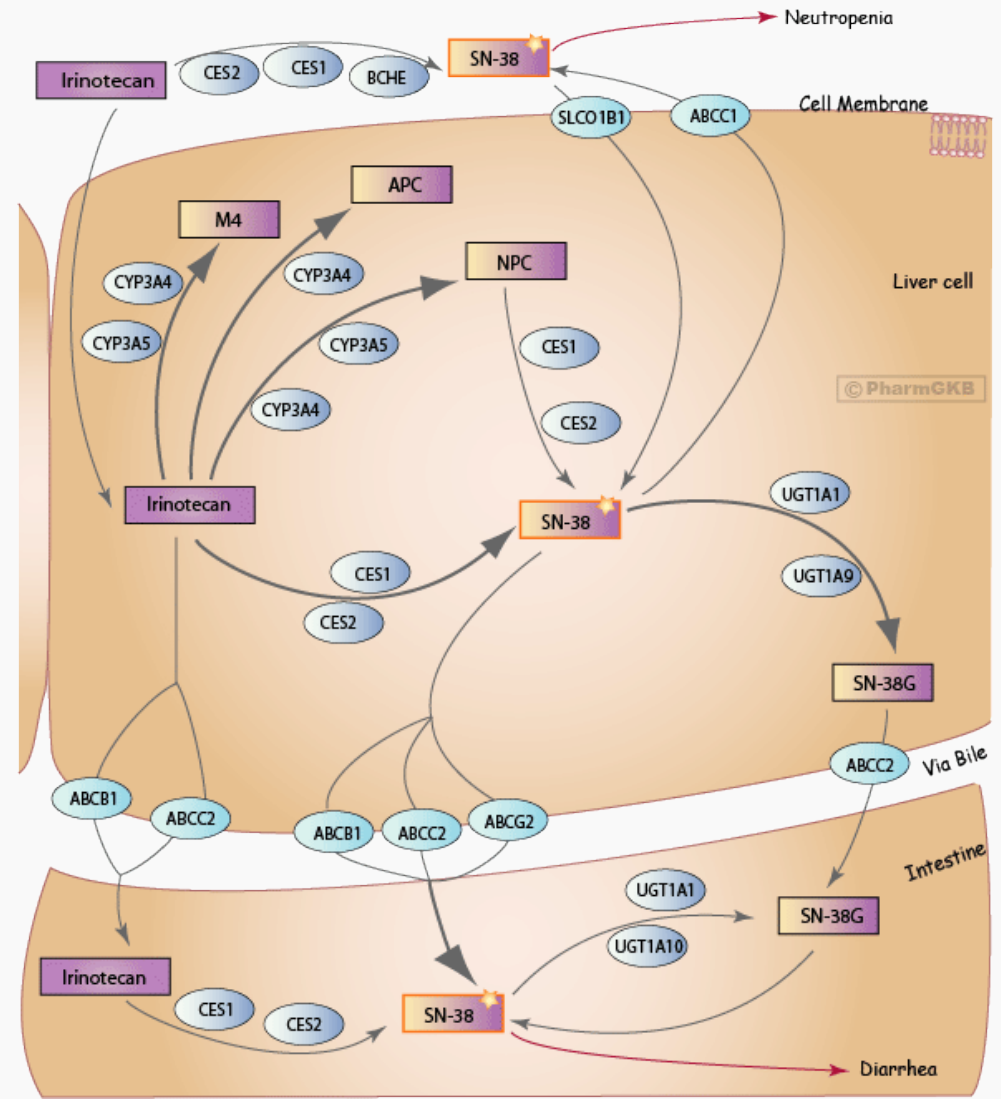
Se debe evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina.



# IRINOTECAN

## Metabolización: SN-38 activo

- Carboxilesterasa, vía principal
- CYP3A4



# IRINOTECAN

**Los inhibidores/inductores del citocromo P450 pueden modificar significativamente el metabolismo y las concentraciones plasmáticas de irinotecan.**

**Se deben evitar el tratamiento con fármacos inhibidores o inductores del del **CYP450 3A.****



## Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme

James J. Vredenburgh, Annick Desjardins, James E. Herndon II, Jennifer Marcello, David A. Reardon, Jennifer A. Quinn, Jeremy N. Rich, Sith Sathornsumetee, Sridharan Gururangan, John Sampson, Melissa Wagner, Leighann Bailey, Darell D. Bigner, Allan H. Friedman, and Henry S. Friedman

### ABSTRACT

#### Purpose

The prognosis for patients with recurrent glioblastoma multiforme is poor, with a median survival of 3 to 6 months. We performed a phase II trial of bevacizumab, a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor, in combination with irinotecan.

#### Patients and Methods

This phase II trial included two cohorts of patients. The initial cohort, comprising 23 patients, received bevacizumab at 10 mg/kg plus irinotecan every 2 weeks. The dose of irinotecan was based on the patient's anticonvulsant: Patients taking enzyme-inducing antiepileptic drugs (EIAEDs) received 340 mg/m<sup>2</sup>, and patients not taking EIAEDs received 125 mg/m<sup>2</sup>. After this regimen was deemed safe and effective, the irinotecan schedule was changed to an accepted brain tumor regimen of four doses in 6 weeks, in anticipation of a phase III randomized trial of irinotecan versus irinotecan and bevacizumab. The second cohort, comprising 12 patients, received bevacizumab 15 mg/kg every 21 days and irinotecan on days 1, 8, 22, and 29. Each cycle was 6 weeks long and concluded with patient evaluations, including magnetic resonance imaging.

#### Results

The 6-month progression-free survival among all 35 patients was 46% (95% CI, 32% to 66%). The 6-month overall survival was 77% (95% CI, 64% to 92%). Twenty of the 35 patients (57%; 95% CI, 39% to 74%) had at least a partial response. One patient developed a CNS hemorrhage, which occurred in his 10th cycle. Four patients developed thromboembolic complications (deep venous thrombosis and/or pulmonary emboli).

#### Conclusion

Bevacizumab and irinotecan is an effective treatment for recurrent glioblastoma multiforme and has moderate toxicity.

*J Clin Oncol* 25:4722-4729. © 2007 by American Society of Clinical Oncology

From the Preston Robert Tisch Brain Tumor Center; and the Departments of Surgery, Medicine, Biostatistics, Pediatrics, Neurobiology, and Pathology, Duke University Medical Center, Durham, NC.

Submitted April 20, 2007; accepted June 20, 2007.

Supported by Grants No. 5 P50 CA108786, 5 P50 NS20023, and 4 R37 CA11898 from the National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD; the Preston Robert Tisch Brain Tumor Research Fund; and the Bryan Cless Research Fund. J.N.R. is a Damon Runyon-Lilly Clinical Investigator.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Address reprint requests to James J. Vredenburgh, MD, Duke University Medical Center, Box 3624, Durham, NC 27710; e-mail: vrede001@mc.duke.edu.

© 2007 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/07/2530-4722/\$20.00

DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2440

# IRINOTECAN



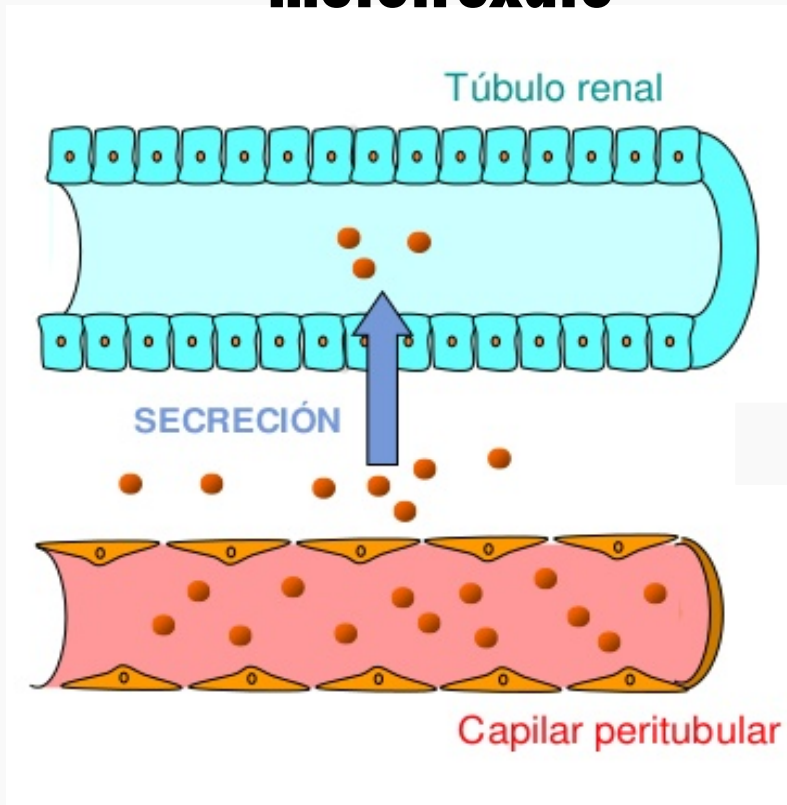
**Los preparados de Hierba de San Juan** disminuyen los niveles plasmáticos del SN-38 (42%).

**NO deben administrarse con irinotecan.**



# METOTREXATO

La secreción tubular renal es la vía principal de eliminación del metotrexato



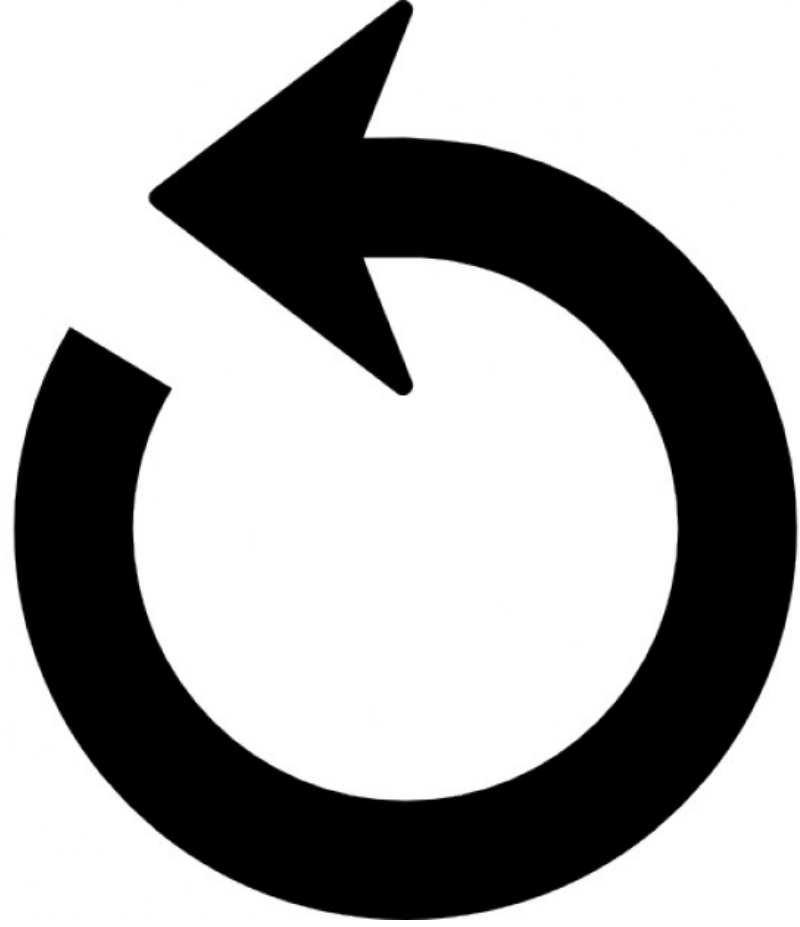
- **AINEs** pueden inhibir la secreción tubular renal.
  - Se han descrito muertes por toxicidad hematológicas y digestivas graves con la administración de **MTX** a altas dosis y **AINEs**
- NO** administrar **AINEs** antes o de forma concomitante con dosis altas de metotrexato.
- **OTROS:** Omeprazol, furosemida, penicilina, probenecid, sulfonamida, ciprofloxacino.

## **METOTREXATO**

- **Circulación enterohepática.**
- **Flora bacteriana (glucuronidasa),  
facilitan la cir. enterohepática.**

**TETRACICLINAS, CLORANFENICOL  
Y ATB NO ABSORBIBLES DE  
AMPLIO ESPECTRO,**

**pueden reducir absorción  
intestinal o modificar la cir.  
enterohepática por la  
inhibición de la flora  
intestinal.**



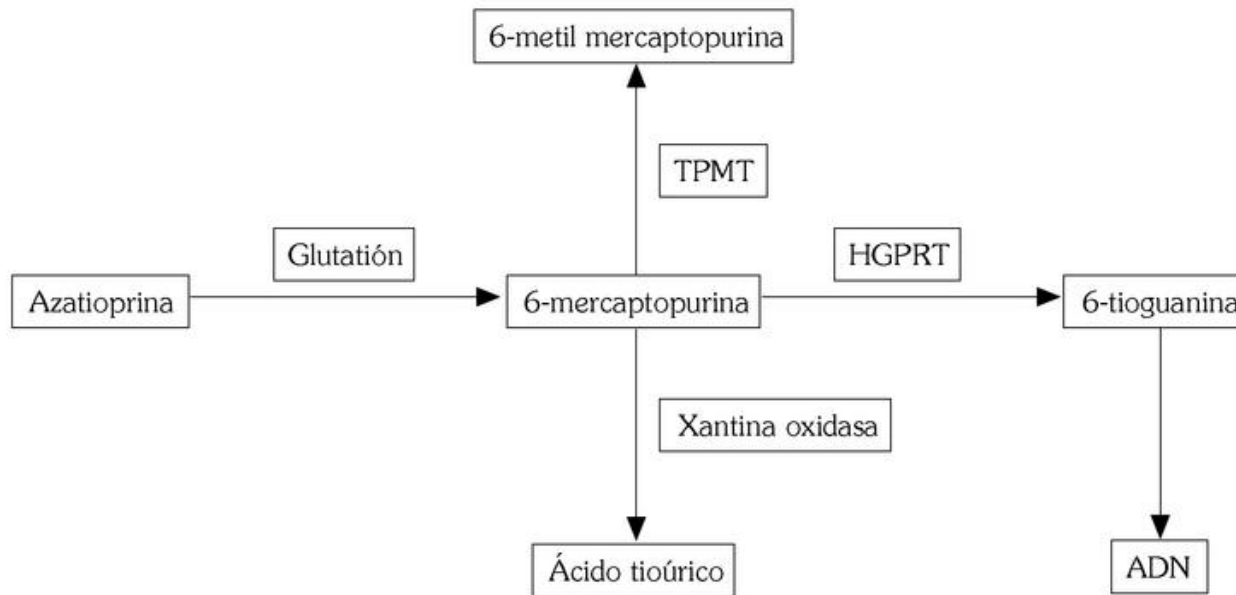
# METOTREXATO

Balis FM, Holcenberg JS, Zimm S, et al "The effect of methotrexate on the bioavailability of oral 6-mercaptopurine."  
Clin Pharmacol Ther 41 (1987): 384-7

- Inhibidor de xantino oxidasa
- Puede aumentar el contenido plasmático de **MERCAPTOPURINA**

**A dosis bajas de MTX es probable que no sea clínicamente relevante**

**Pueden ser necesarios ajustes de dosis de mercaptopurina**



# METOTREXATO

**LEFLUNOMIDA:** puede incrementar el riesgo de *pancitopenia*.

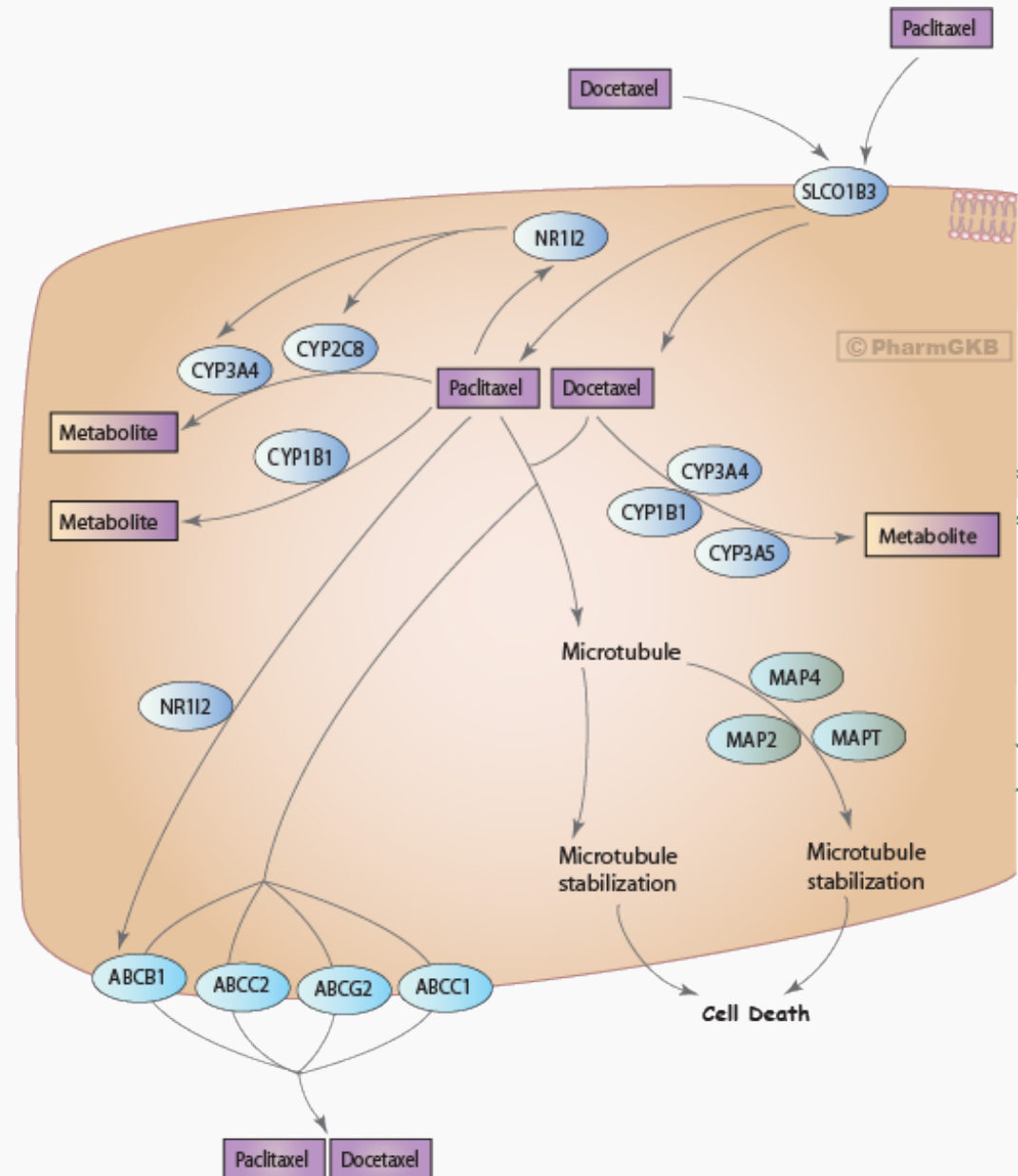
**CITARABINA:** puede incrementar el riesgo de efectos secundarios *neurológicos graves* que van desde *cefalea* hasta *parálisis*, *coma* y episodios de tipo *ictus*.

**Monitorizar analítica y clínicamente al paciente**



# TAXANOS

- **PACLITAXEL** se metaboliza por las enzimas **CYP2C8** (principalmente) y **CYP3A4**.
- **DOCETAXEL** se metaboliza principalmente por la isoforma **CYP3A**.
- **Sustratos de la glicoproteína-P**  
¡ OJO ! Con inhibidores de la glicoproteína P:  
Aumentarán la concentración de los taxanos.



# **PACLITAXEL**

La administración concomitante de PACLITAXEL y ketoconazol (potente inhibidor CYP3A4), no inhibe el metabolismo de paclitaxel.

Posible administración conjunta y sin ajustes de dosis.

**Pocos estudios:  
PRECAUCIÓN  
con la administración  
con inductores/  
inhibidores  
del citocromo P450.**



# PACLITAXEL

**En pacientes con SK en tratamiento con antiretrovirales (inhibidores de la proteasa) potenciaron los efectos adversos de paclitaxel, probablemente por inhibición del citocromo P450 3A4**

**Precaución. Monitorizar síntomas.  
Pueden ser necesarios ajustes de dosis**



Bundow D, Aboulafia DM "Potential drug interaction with paclitaxel and highly active antiretroviral therapy in two patients with AIDS-associated Kaposi sarcoma." Am J Clin Oncol 27 (2004): 81-4

# DOCETAXEL

**Estudios *in vitro* demostraron que el metabolismo del docetaxel puede ser modificado por inductores/inhibidores y/o sustratos del CYP3A**

**En un estudio farmacocinético con 7 pacientes, docetaxel + ketoconazol (inhibidor potente CYP3A4), disminuye aclaramiento en un 49%.**

**Evitar asociación.**  
**Precaución en caso necesario y contemplar reducción dosis (50%)**





# CISPLATINO, CARBOPLATINO

## OTOTOXICIDAD.

- **AMG, IFOSFAMIDA y DIURÉTICOS DEL ASA, potencian toxicidad.**

**¡ OJO !**

El uso de antihistamínicos puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad (mareo y zumbido de oídos).

- **Evitar asociación si es posible.**
- **Alertar al paciente para avisar de los síntomas.**



# CISPLATINO, CARBOPLATINO

## NEFROTOXICIDAD.

- **Precaución con los fármacos nefrotóxicos.**  
Cefalosporinas, aminoglucósidos, anfotericina  $\beta$ , medios de contraste, furosemida, hidralazina, diazoxido y propranolol.
- **Puede aumentar ácido úrico**  
**Ajustes de dosis de alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona**



# CISPLATINO, CARBOPLATINO

Complejos de Platino

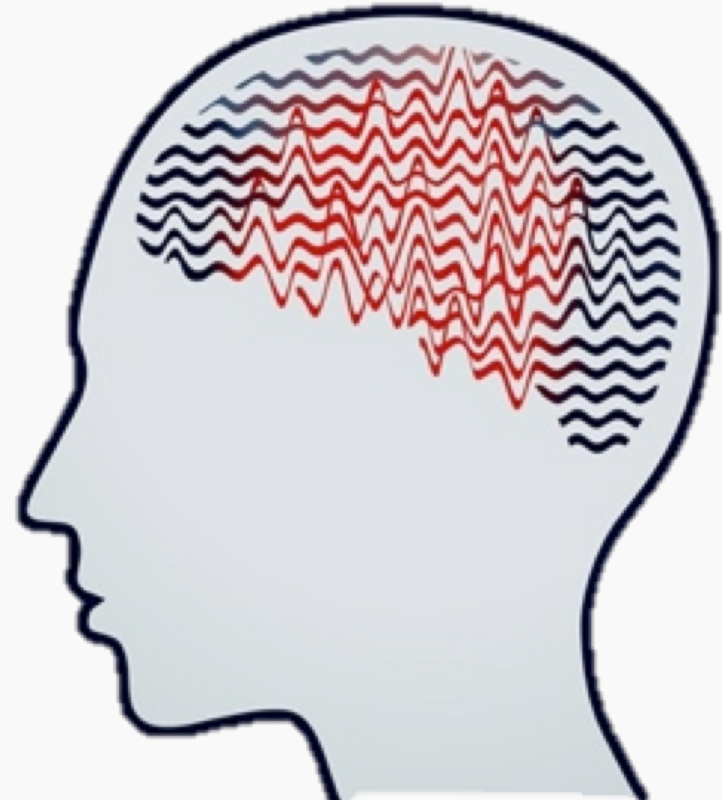


Administrado en combinación con **BLEOMICINA** y **VINBLASTINA** puede dar lugar al **fenómeno de Raynaud.**

# CISPLATINO, CARBOPLATINO

Pueden reducir la absorción de **FENITOINA**, obteniéndose concentraciones subterapéuticas del anticonvulsivante.

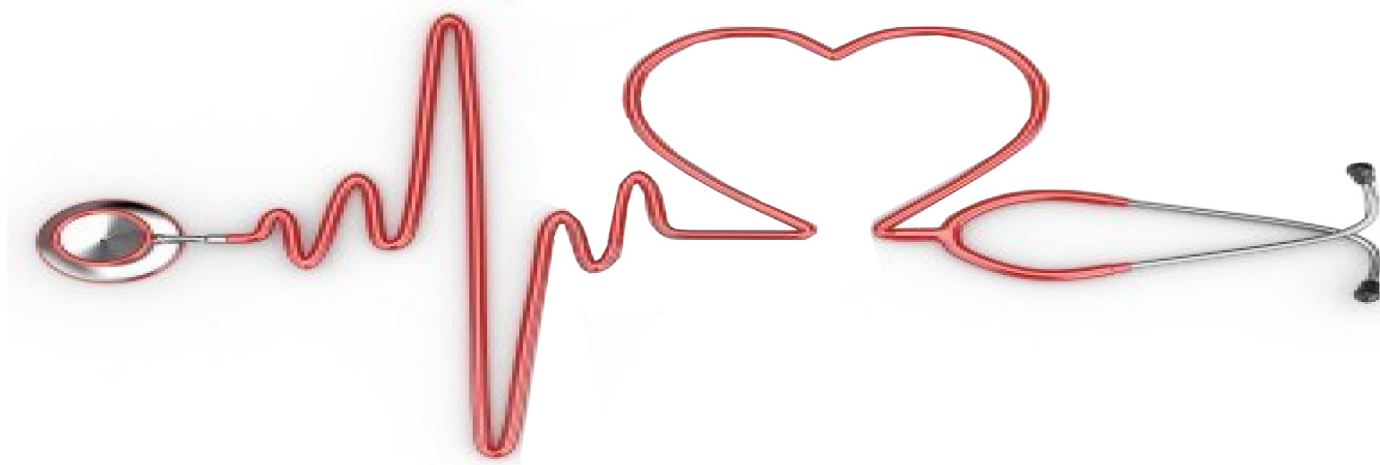
Cisplatino está **CONTRAINDICADO** en pacientes en profilaxis con fenitoina



**Cardiotoxicidad aumentada en presencia de otros fármacos potencialmente cardiotoxicos : 5-fluorouracilo, ciclofosfamida, paclitaxel, trastuzumab o que afecten a la función cardíaca (Antag  $\text{Ca}^{2+}$ ).**

*Paclitaxel reduce el aclaramiento de doxorubicina y doxorubicinol (metabolito activo), permitiendo una mayor penetración de la antraciclina en el tejido cardíaco, potenciando su cardiotoxicidad.*

**Monitorizar la función cardíaca**



**Hepatotoxicidad y toxicidad hematológica**  
**potenciada por el uso de otros fármacos que también producen la misma toxicidad (mercaptopurina o clozapina respectivamente)**

**Vigilar estrechamente (hemograma y bioquímica)**

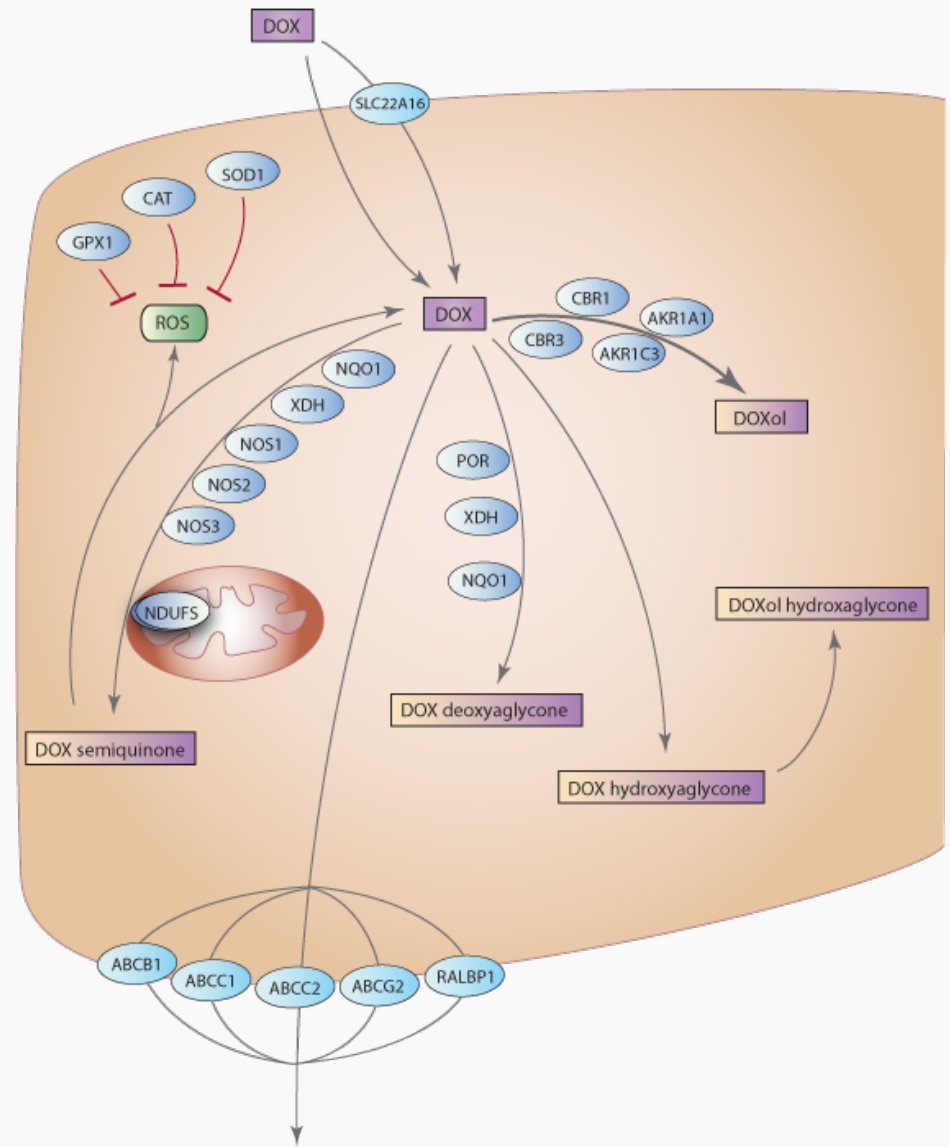


# DOXORUBICINA

- Se metaboliza por citocromo P450 oxidoreductasa (POR)
- Sustrato de la glicoproteína P

*La administración de inductores o inhibidores del citocromo y/o glicoproteína P, pueden modificar las concentraciones plasmáticas de doxorubicina.*

**Puede necesitar ajustes de dosis**



# DOXORUBICINA

**CICLOSPORINA**, un inhibidor de CYP3A4 y Pgp, aumentó el AUC de doxorubicina y doxorubicinol en un 55% y 350%, respectivamente.

Se recomienda una reducción de dosis de un 40% de doxorubicina

Klaff RA "The effects of cyclosporine on the pharmacokinetics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer." Cancer 75 (1995): 1215-6

**CIMETIDINA**, reduce el aclaramiento plasmático y aumenta la AUC de doxorubicina

**SORAFENIB** 400 mg/12h, incrementó el AUC (21%) de doxorubicina

Richly H, Henning BF, Kupsch P, et al "Results of a Phase I trial of sorafenib (BAY 43-9006) in combination with doxorubicin in patients with refractory solid tumors." Ann Oncol 17 (2006): 866-73

**Monitorizar toxicidad de Doxorubicina**



- Doxorubicina puede incrementar la concentración sérica de ácido úrico, por lo que puede ser necesario ajustar la dosis de los **agentes hipouricemiantes**.
- Doxorubicina puede reducir la biodisponibilidad oral de la **DIGOXINA**.
- Doxorubicina puede exacerbar la *cistitis hemorrágica* causada por el tratamiento previo con **CICLOFOSFAMIDA**.

Ershler WB, Gilchrist KW, Citrin DL "Adriamycin enhancement of cyclophosphamide-induced bladder injury." J Urol 123 (1980): 121-2

**Monitorizar al paciente**



# EPIRUBICINA

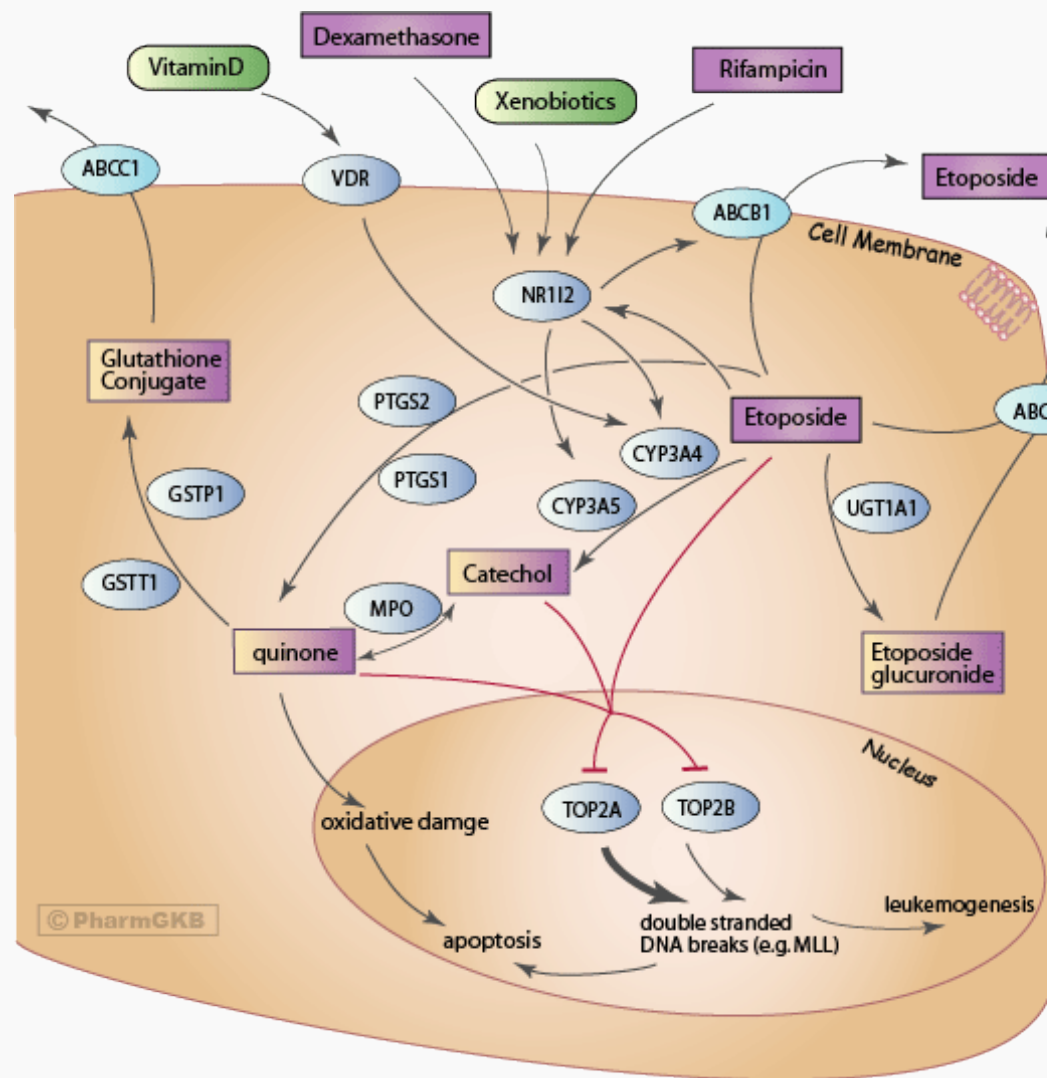
**CIMETIDINA** 400 mg b.i.d administrada antes de epirubicina 100 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas causó un aumento el AUC de epirubicina en un 50%

**EVITAR ASOCIACIÓN.**  
Ranitidina no tiene efecto sobre la farmacocinética de epirubicina.

# ETOPÓSIDO

Se metabolizan mayoritariamente por la isoforma CYP3A4 y es sustrato de la glicoproteína P

Precaución cuando se administran inhibidores o inductores metabólicos.



# ETOPÓSIDO

Dosis elevadas de **CICLOSPORINA** con etopósido oral incrementa un **80% el AUC de etopósido: por inhibición de la glicoproteína P**

**Considerar reducir dosis de de etopósido un 50%**

Bisogno G, Cowie F, Boddy A, Thomas HD, Dick G, Pinkerton CR "High-dose cyclosporin with etoposide-toxicity and pharmacokinetic interaction in children with solid tumours." Br J Cancer 77 (1998): 2304-9

**El tratamiento concomitante con fenitoína o fenobarbital (inductores enzimáticos) se observó un aumento del aclaramiento de etopósido (77%). → Monitorizar**

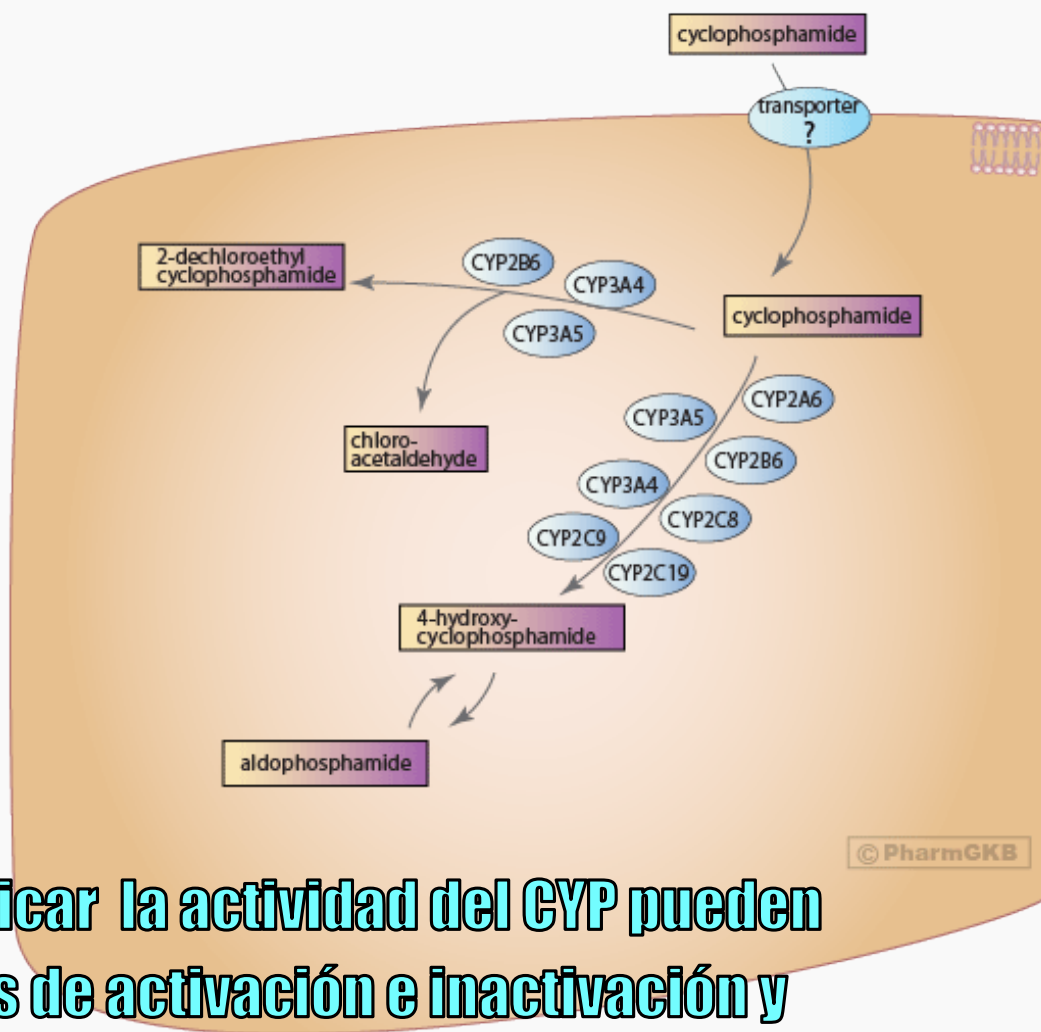
Rodman JH, Murry DJ, Madden T, Santana VM "Pharmacokinetics of high doses of etoposide and the influence of anticonvulsants in pediatric cancer patients." Clin Pharmacol Ther 51 (1992): 156

**EL tratamiento con **WARFARINA**, puede aumentar el INR. → Monitorizar**

# CICLOFOSFAMIDA

Ciclofosfamida es inactiva pero se metaboliza a través de CYP2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A5 y 3A4.

- Se forma metabolito activo: 4-hidroxiCFX
- Formación de metabolitos tóxicos cloroacetilados



Fármacos capaces de modificar la actividad del CYP pueden alterar las vías metabólicas de activación e inactivación y modificar de forma no totalmente predecible el resultado

# CICLOFOSFAMIDA

La reducción de la activación de ciclofosfamida puede alterar la eficacia del tratamiento

Mostazas nitrogenadas



- Aprepitant
- Ciprofloxacino
- Cloranfenicol
- Antifúngicos azólicos (fluconazol): Inh. 2C9, 3A4 y 3A5
- Prasugrel
- Sulfonamidas
- Ondansetrón
- Inductores e inhibidores pueden reducir eficacia o incrementar toxicidad
- Inhibidores de CYP2B6 y CYP3A4 (nevirapina, ritonavir): su administración simultánea podría reducir la eficacia

# CICLOFOSFAMIDA

Se podría producir un incremento de la concentración de metabolitos citotóxicos con :



- Alopurinol
- Azatioprina
- Cimetidina
- Disulfiram
- Inh. de proteasa: mayor nº de infecciones y neutropenia
- Inductores del citocromo P450

# CICLOFOSFAMIDA

## Fármacos que potencian los efectos adversos de ciclofosfamida

- **Hematotoxicidad y/o inmunosupresión:**  
IECA, Clozapina y diuréticos tiazídicos.
- **Cardiotoxicidad:**  
Antraciclinas, citarabina, trastuzumab.
- **Toxicidad pulmonar:**  
Amiodarona, G-CSF y GM-CSF
- **Nefrotoxicidad:**  
Anfotericina B e Indometacina



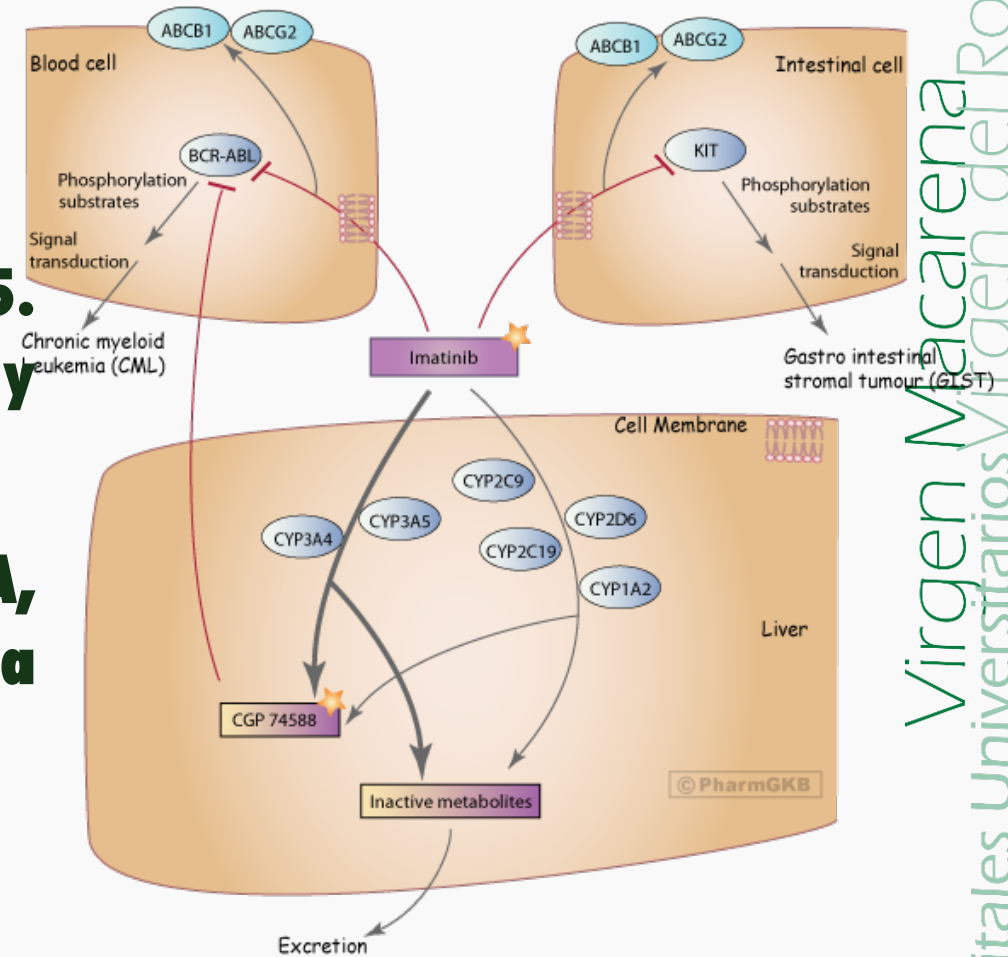


# TERAPIA DIRIGIDA



# IMATINIB

- La vía principal por CYP3A4 y 3A5. Otras minoritarias: CYP1A2, 2D6 y 2C9.
- Es un potente inhibidor del CYP3A, CYP2D6 y CYP2C9. Inhibe también la glucuronil transferasa.
- Es sustrato de la Glicoproteína P



# IMATINIB

## Administración de **Inhibidores**

**Aumento significativo de imatinib  
(C<sub>máx</sub> 26% y AUC medias 40%)  
cuando se administró  
conjuntamente con una dosis única  
de ketoconazol**



**Deberá tenerse precaución cuando se administre imatinib con inhibidores.**



## Administración de **Inductores**

**Reducción en la C<sub>máx</sub> 54% y AUC  
74% de cuando se administraba  
concomitantemente rifampicina**



**Evitar el uso concomitante de  
inductores potente del CYP3A4.**



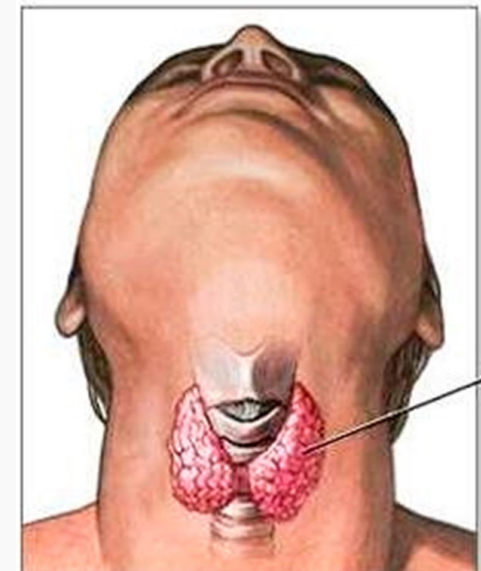


# IMATINIB

Imatinib puede inhibir CYP 2C9, y aumentar la concentración de **WARFARINA**. Riesgo aumentado de hemorragia

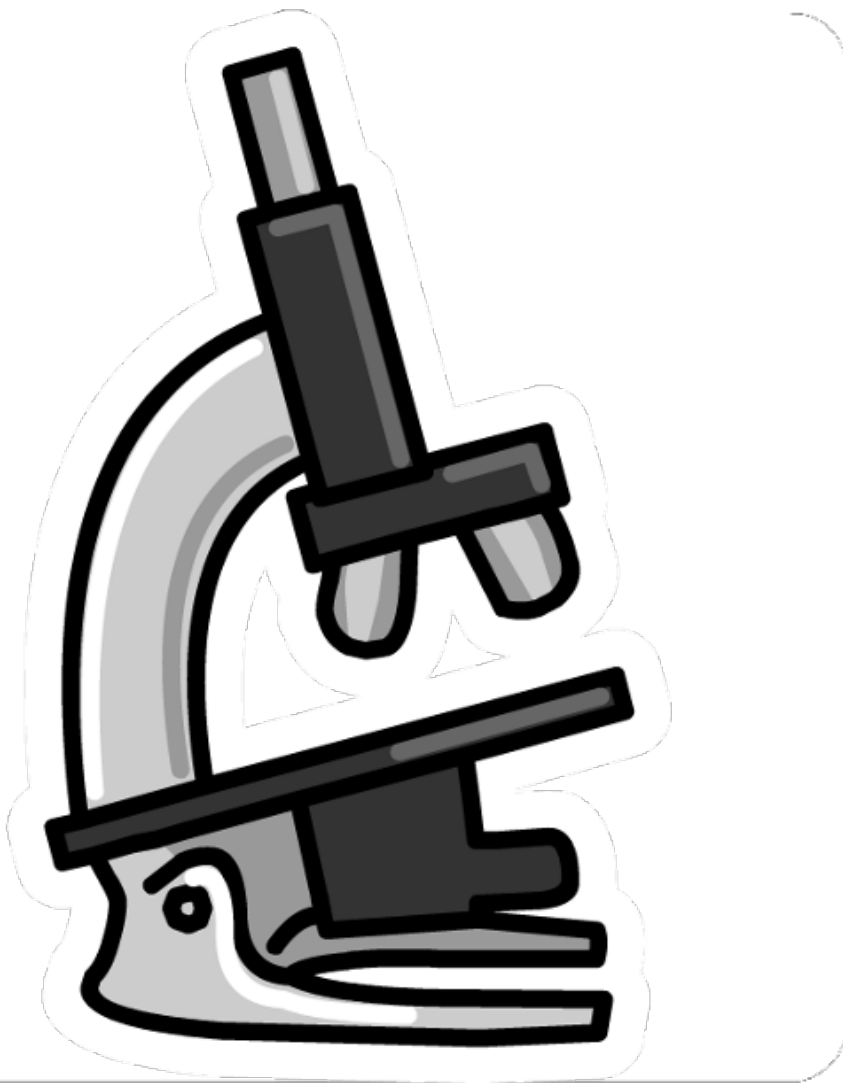
**Sustituir por heparina de bajo peso molecular**

En pacientes con **LEVOTIROXINA**, imatinib puede disminuir la concentración plasmática de levotiroxina.  
**PRECAUCIÓN**



Glándula tiroidea

# IMATINIB



**In vitro**  
Imatinib inhibe la O-glucuronidación de **PARACETAMOL** con posibilidad de inducir hepatotoxicidad y fallo hepático.

No se ha observado *in vivo* después de la administración de imatinib 400 mg y paracetamol 1000 mg.

**PRECAUCIÓN**

# DASATINIB

**Dasatinib es un sustrato del CYP3A4 e inhibidor del CYP 3A4 Y 2C8.**

- **NO se recomienda** coadministración de **inhibidores potentes de CYP3A4**
- **NO se recomienda** el uso simultáneo de **inductores potentes de CYP3A4.**
  - El AUC de dasatinib disminuyó en un 82% con la adm. de 600 mg de rifampicina.

**Optar por medicamentos alternativos con menor capacidad de inducción de CYP3A4.**



# DASATINIB

**La solubilidad de dasatinib es pH-dependiente**

- **Antagonistas H<sub>2</sub>**
- **IBP o**
- **Antiácido**  
(hidróxido aluminio/hidróxido magnesio)

**pueden reducir  
su absorción**

**NO se recomienda la utilización de los  
antagonistas-H<sub>2</sub> o IBP.**

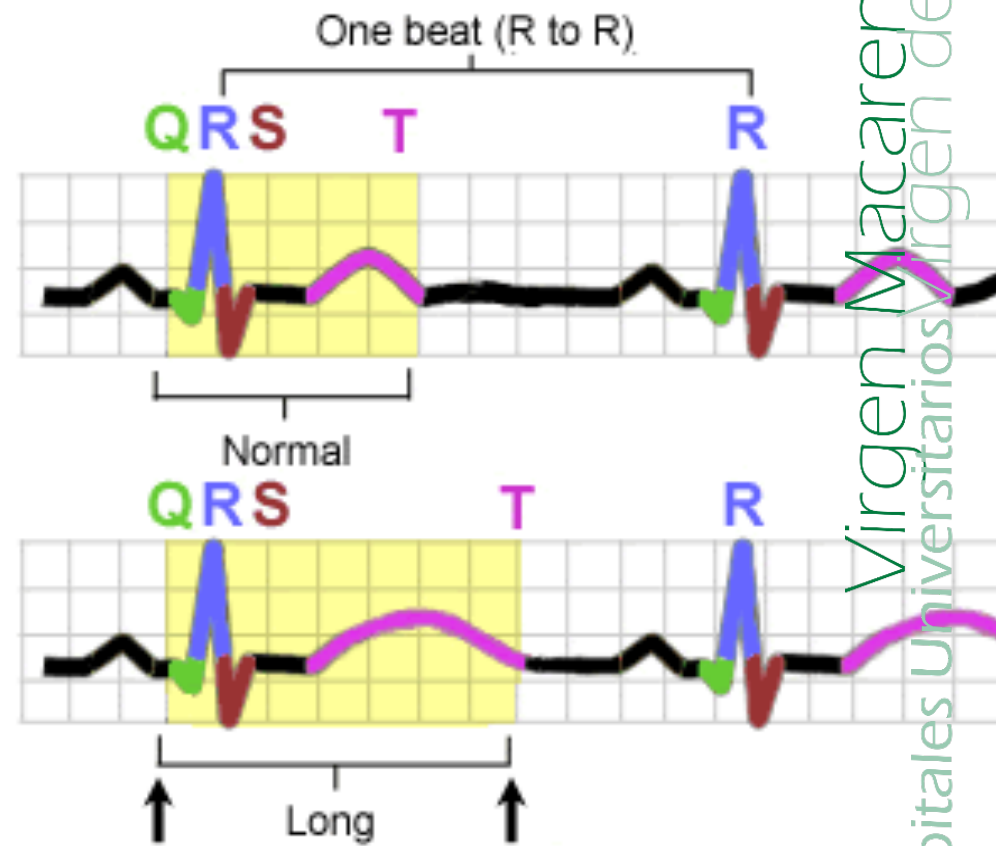
**Administrar antiácidos 2 horas antes o 2  
horas después de la administración de  
dasatinib.**



# DASATINIB

**Dasatinib puede  
aumentar el intervalo QT**

**Usar con precaución en pacientes con  
medicamentos que prolonguen el  
intervalo QT**





# https://crediblemeds.org

Inhibidores de la tirosina cinasa

DASATINIB



**CREDIBLEMEDS®**

A Trusted Partner Providing Reliable Information On Medicines

Assessing risk of drugs that prolong the QT interval and cause arrhythmias.

FOR EVERYONE | FOR HEALTHCARE PROVIDERS | FOR RESEARCH SCIENTISTS

CredibleMeds > Home

Print | Share | RSS | Donate

Search terms [ ] Search

**WELCOME, JAMRCHO2!**

Logout  
My Profile  
New messages(0)  
My Medicines Forms  
Group(s): Healthcare providers

**PAGES FOR EVERYONE**

- QTDrugs Lists (registration required)
- Create My Medicines Online Lists
- Advisory Board for QTDrugs Lists
- CredibleMedia™ Educational Papers »

**Welcome to CredibleMeds®**

CredibleMeds® drugs lists are free to registered users. Registration is required so we can notify users when the lists are revised. Use of out-of-date lists can be dangerous. Reproduction of the QTdrugs lists or other copyrighted content from this website for any purpose other than personal use is prohibited without prior approval from AZCERT, Inc. See "Terms of Use" below.

**News**

**Changes to CredibleMeds® lists: Olodaterol and Solifenacin**

Sep02 Recent changes to QTdrugs lists and new drug search function

Virgen Macarena  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío

## Medicamentos para enfermedades cardiovasculares

Amiodarona<sup>(1)</sup>  
Disopiramida<sup>(2)</sup>  
Dronedarona  
Flecainida  
Indapamida  
Nicardipino  
Procainamida  
Ranolazina  
Sotalol<sup>(2)</sup>

---

## Medicamentos para trastornos gastrointestinales

Domperidona  
Famotidina  
Granisetron  
Octreotido  
Ondansetron

---

## Medicamentos para trastornos neuropsiquiátricos

Amisulprida<sup>(3)</sup>  
Amitriptilina<sup>(3)</sup>  
Clorpromazina  
Citalopram  
Clomipramina  
Clozapina  
Desipramina<sup>(3)</sup>  
Escitalopram  
Felbamato  
Fluoxetina  
Galantamina  
Haloperidol<sup>(5)</sup>  
Imipramina<sup>(3)</sup>  
Litio  
Mirtazapina  
Olanzapina  
Paliperidona  
Paroxetina  
Pimozida<sup>(2)</sup>  
Quetiapina  
Risperidona  
Sertindol  
Sertralina  
Tioridazina  
Tizanidina  
Trazadona  
Venlafaxina  
Ziprasidona

## Medicamentos para infecciones bacterianas

Azitromicina  
Ciprofloxacino<sup>(4)</sup>  
Claritromicina  
Eritromicina<sup>(2)</sup>  
Levofloxacino  
Moxifloxacino  
Ofloxacino  
Roxitromicina  
Trimetoprim/  
sulfametoxazol

---

## Medicamentos para infecciones fúngicas

Fluconazol<sup>(4)</sup>  
Itraconazol<sup>(4)</sup>  
Ketoconazol<sup>(4)</sup>  
Voriconazol

## Medicamentos para infecciones virales

Amantadina  
Atazanavir  
Foscarnet  
Pentamidina<sup>(2)</sup>  
Ritonavir  
Saquinavir

---

## Otros medicamentos

Alfuzosina  
Fingolimod  
Lapatinib  
Metadona<sup>(2)</sup>  
Nilotinib  
Oxitocina  
Solifenacina  
Sunitinib  
Tacrolimus  
Tamoxifeno  
Terfenadina  
Tolterodina  
Vardenafil

# NILOTINIB

Nilotinib se metaboliza por CYP3A4 y es inhibidor de CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, Glucuronil transferasa y Glicoproteína P.

- Evitar el tratamiento concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4. Precaución con inductores, utilizar alternativas con menor potencial inductor.

Nilotinib tiene una solubilidad dependiente del pH, menor solubilidad a pH más alto

- Pueden utilizarse IBP, la absorción disminuyó de forma discreta.
- Anti-H2, se puede administrar aproximadamente 10 horas antes y aproximadamente 2 horas después de la dosis de Nilotinib.
- Antiácido 2 horas antes o 2 horas después de la dosis de Nilotinib

**Part 1. Alimentary tract and metabolism**

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
<b>PPI</b>			
Omeprazole	● Inhibition of Pgp by omeprazole:	● ↓ dasatinib absorption <sup>9</sup>	—

*e-Blood*

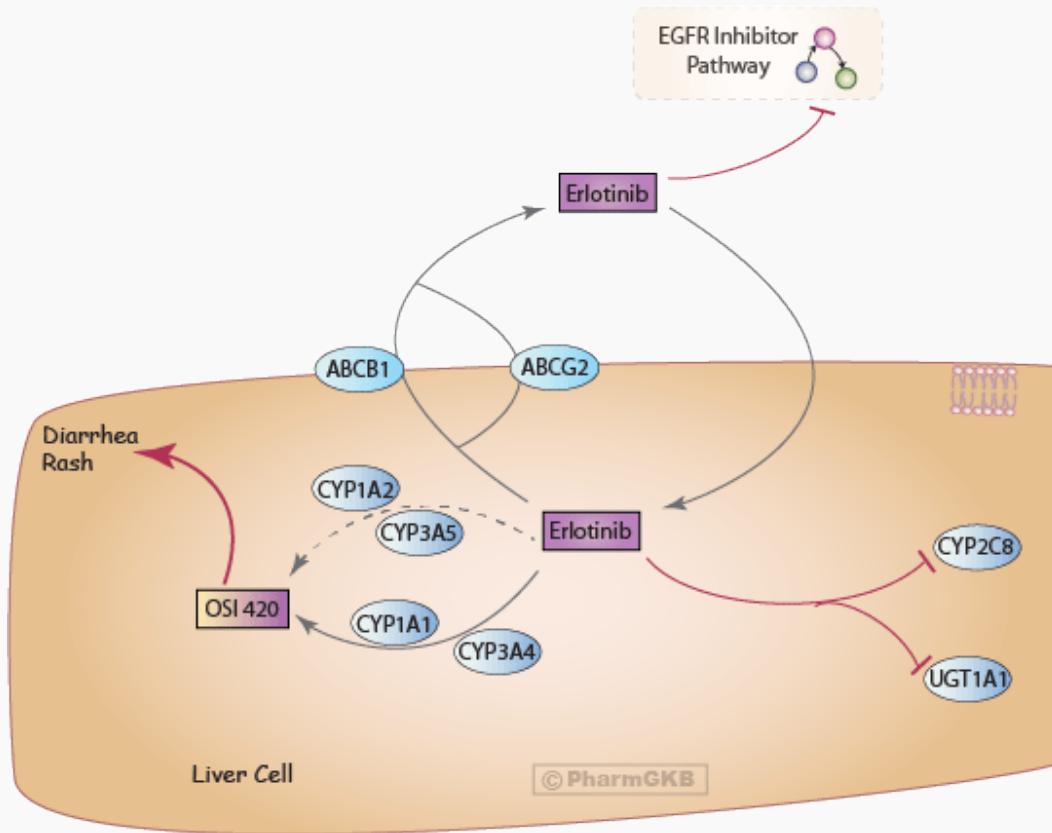
## Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib

Amina Haouala,<sup>1</sup> Nicolas Widmer,<sup>1</sup> Michel A. Duchosal,<sup>2</sup> Michael Montemurro,<sup>3</sup> Thierry Buclin,<sup>1</sup> and Laurent A. Decosterd<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, <sup>2</sup>Service and Central Laboratory of Hematology, and <sup>3</sup>Multidisciplinary Oncology Centre, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

Ranitidine	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ imatinib intracellular exposure<sup>16,64,65</sup></li> <li>● Inhibition of Pgp by ranitidine:</li> <li>↑ imatinib exposure<sup>18,65</sup></li> <li>● Inhibition of hOCT1 by ranitidine:</li> <li>↓ imatinib intracellular exposure<sup>9,18,64,65</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ dasatinib exposure<sup>16,65</sup></li> <li>● ↓ <b>dasatinib absorption</b><sup>9</sup></li> <li>(↓ dasatinib solubility)</li> <li>● Inhibition of Pgp by ranitidine:</li> <li>↑ dasatinib exposure<sup>18,65</sup></li> </ul>	—
<b>Antiemetics</b>			
Metoclopramide	—	● ↑ <b>QT interval</b> <sup>19</sup> (additive effect) → <b>monitor ECG</b>	● ↑ <b>QT interval</b> <sup>19</sup> (additive effect) → <b>monitor ECG</b>
<b>Antidiabetic drugs</b>			
Insulin	—	—	—
Metformin	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of hOCT1 by metformin:</li> <li>↓ imatinib intracellular exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	—	—
Glibenclamide	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib:</li> <li>↑ glibenclamide exposure<sup>9,18,19</sup></li> <li>● Inhibition of Pgp by glibenclamide:</li> <li>↑ imatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib:</li> <li>↑ glibenclamide exposure<sup>9,18,19</sup></li> <li>● Inhibition of Pgp by glibenclamide:</li> <li>↑ dasatinib exposure<sup>9,18,64</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib:</li> <li>↑ glibenclamide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>
Acarbose	—	—	—
Rosiglitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by imatinib:</li> <li>↑ rosiglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 2C9 by nilotinib:</li> <li>↑ rosiglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>
Pioglitazone	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib:</li> <li>↑ pioglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib:</li> <li>↑ pioglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib:</li> <li>↑ pioglitazone exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>
Nateglinide	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by imatinib:</li> <li>↑ nateglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by dasatinib:</li> <li>↑ nateglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C9 by nilotinib:</li> <li>↑ nateglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>
Repaglinide	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 by imatinib:</li> <li>↑ repaglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C8 by dasatinib:</li> <li>↑ repaglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Inhibition of CYP 3A4 and 2C8 by nilotinib:</li> <li>↑ repaglinide exposure<sup>9,18,19</sup></li> </ul>

# ERLOTINIB



**Metabolizado principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP1A2. Sustrato de gp-P**

- **Inhibidor potente del CYP1A1 y moderado del CYP3A4 y CYP2C8.**
- **Inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 in vitro.**

# ERLOTINIB

- **CIPROFLOXACINO**, inhibidor moderado y **FLUVOXAMINA**, inhibidor *potente* del CYP1A2, administrar con precaución con erlotinib. (No se ha determinado la relevancia clínica)

- Inhibidores potentes del CYP3A4, aumentan la exposición a erlotinib (86% AUC y 69% C<sub>máx</sub>). → Tener PRECAUCIÓN.
- Inductores potentes del CYP3A4, disminuyeron un 69% la mediana del AUC de erlotinib. → **EVITAR** asociación.
  - Si es necesario, considerar aumento dosis hasta 300 mg y si tolera durante 2 sem. aumentar hasta 450 mg.

**Improbables interacciones significativas por afectación de erlotinib sobre sustratos del CYP3A4.**

**Inhibidores de la tirosina cinasa**

**ERLOTINIB**

**warfarina  
(hemorragia),  
estatinas  
(rabdomiolisis)  
e inhibidores de la gp-P,  
p. ej. ciclosporina y verapamilo**

**PRECAUCIÓN**

# ERLOTINIB

**Un estudio de interacción farmacocinética demostró la existencia de una reducción significativa en el  $AUC_{inf}$ ,  $C_{max}$  y en la concentración plasmática a las 24 horas de 2,8, 1,5 y 9 veces, respectivamente.**

**El efecto clínico NO ha sido evaluado. Es probable que sea clínicamente significativo.**

**Aconsejar a los pacientes fumadores que dejen de fumar**





# ERLOTINIB

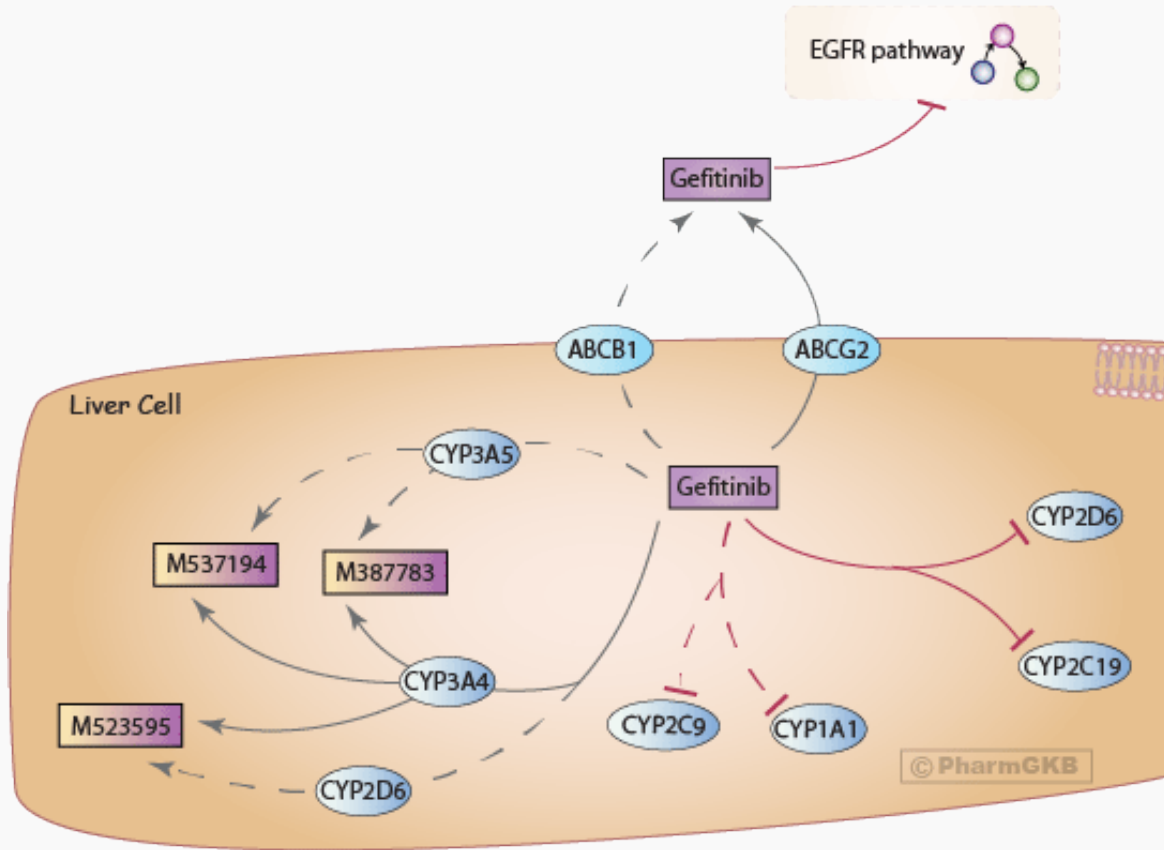


**Erlotinib se caracteriza por disminuir su solubilidad a un  $\text{pH} > 5$**

- ① Evitar asociación con con IBP.
- ② Antiácidos tomar al menos 4 horas antes ó 2 horas después de erlotinib.
- ③ Erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 horas después de Antihistaminicos  $\text{H}_2$

# GEFITINIB

El metabolismo de gefitinib es vía la isoenzima CYP3A4 (predominantemente) y vía CYP2D6.



# GEFITINIB

- Los **inhibidores potentes del CYP3A4** pueden disminuir el metabolismo ( $\uparrow$ AUC 80%) y los **inductores** aumentarlo ( $\downarrow$ AUC 83%).  $\rightarrow$  **Evitar si es posible, monitorizar en caso contrario.**
- No existen datos sobre el tratamiento concomitante con un **inhibidor del CYP2D6**, pero inhibidores potentes de esta enzima podrían aumentar en unas *dos veces las concentraciones plasmáticas de gefitinib.*  $\rightarrow$  **Precaución.**
- En pacientes con genotipo **metabolizador lento del CYP2D6** no está recomendado un ajuste de dosis específico, pero sí **monitorizar**
- **Precaución** con la administración concomitante de **WARFARINA**. Riesgo de sangrado
- Al igual que erlotinib, su absorción puede estar limitada por  $\text{pH} > 5$ .  $\rightarrow$  **FT no específica pero es lógico mantener las recomendaciones de erlotinib**

# LAPATINIB

Lapatinib es metabolizado principalmente por CYP3A

## Administración de **Inhibidores**

En voluntarios sanos con ketoconazol 200 mg/12h, durante 7 días, aumentó lapatinib aprox. 3,6 veces y la semivida aumentó 1,7 veces.

## Administración de **Inductores**

Voluntarios sanos con carbamazepina 100 mg/12h durante 3 días y 200 mg/12h durante 17 días, disminuyó lapatinib aprox. un 72%.

Considerar reducir la dosis a 500 mg/día

BD Lexicomp

 Se debe evitar la asociación

Considerar aumentar de dosis hasta 4.500 o 5.500 mg/día

BD Lexicomp

# LAPATINIB

## Lapatinib inhibe CYP3A4

Lapatinib + midazolam oral aumentó el AUC aproxi. 45% de **midazolam**. No aumento clínicamente significativo con midazolam I.V.

**Evitar administración** con medicamentos orales, de estrecho margen terapéutico y que sean sustratos de CYP3A4.

## Lapatinib inhibe CYP2C8

Lapatinib aumentó 23% **paclitaxel** por inhibición de lapatinib de CYP2C8 y/o la Pgp. Aumentó de la incidencia y la gravedad de diarrea y neutropenia.

**Evitar administración** con medicamentos de estrecho margen terapéutico.

**Docetaxel** NO se afectó de manera significativa al AUC o C<sub>máx.</sub>. Sin embargo, aumentó incidencia de neutropenia inducida por docetaxel

## Lapatinib inhibe Pgp

Con **digoxina** aumento aprox. el 80% el AUC de digoxina.

**Precaución.** Considerar reducir dosis del sustrato cuando presente estrecho margen terapéutico.

# LAPATINIB

**Lapatinib es un sustrato para las proteínas de transporte Pgp y BCRP. Los inhibidores/inductores pueden alterar la exposición y/o distribución de lapatinib**



**Inhibidores:** ketoconazol, itraconazol, quinidina, verapamil, ciclosporina, eritromicina  
**Inductores** Rifampicina, Hierba de San Juan.

# LAPATINIB

**La solubilidad de lapatinib es pH dependiente.**

La reducción a largo plazo de la secreción ácida puede disminuir la absorción de lapatinib.

**El tratamiento previo con IBP (esomeprazol) disminuyó la exposición a lapatinib en un 27% (6 % al 49 %)**

**Aunque se desconoce significancia clínica, evitar tratamiento con medicamentos que ↑ pH gástrico**

**Inhibidores de la tirosina cinasa**

# PAZOPANIB

**Metabolismo mediado principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de CYP1A2 y CYP2C8**

**Inhibidores de la tirosina cinasa**

**Inducción potente CYP3A4**

**Evitar asociación.**  
**Seleccionar alternativa sin o mínima capacidad inductora.**

**Inhibidor potente CYP3A4**

**Evitar asociación.**  
**Si no alternativa: reducir dosis pazopanib a 400 mg/día**

Evitar combinación con *inhibidores/inductores* potentes de P-gp



# PAZOPANIB

**Los estudios in vitro mostraron que pazopanib inhibe las enzimas CYP 1A2, 3A4, 2D6, 2C8, 2C9, 2C19, y 2E1**

- No tiene un efecto clínicamente relevante CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19
- Pazopanib aumenta un 30% el AUC y la Cmax de midazolam (CYP3A4)
- Se incrementó del 33% al 64% en el cociente de las concentraciones de dextrometorfano a dextrofano. (CYP2D6)
- La administración con paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> (CYP3A4 y CYP2C8) una vez a la semana aumentó el 25% y el 31% respectivamente en AUC y Cmax.

# PAZOPANIB

**Pazopanib es inhibidor de la uridina difosfoglucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1), de la cual el SN-38 (metabolito del IRINOTECAN) es sustrato. En combinación con pazopanib aumentó su concentración un 20%.**



**Precaución**

**El uso concomitante de pazopanib y SIMVASTATINA incrementa la incidencia de elevaciones de ALT 14% vs 27% (p=0,038)**

**Si aparece, suspender simvastatina.**

**(actualmente los datos disponibles con otras estatinas son insuficientes para evaluar su impacto en los niveles de ALT)**

# PAZOPANIB

**La administración con IBP, esomeprazol, disminuye la biodisponibilidad de pazopanib aproximadamente en un 40 % (AUC y Cmax)**

**Evitar la administración con medicamentos que aumentan el pH gástrico**

**Si es necesario...**

## IBP

Pazopanib en ausencia de alimentos, una vez al día por la noche + IBP

## Antagonista H<sub>2</sub>

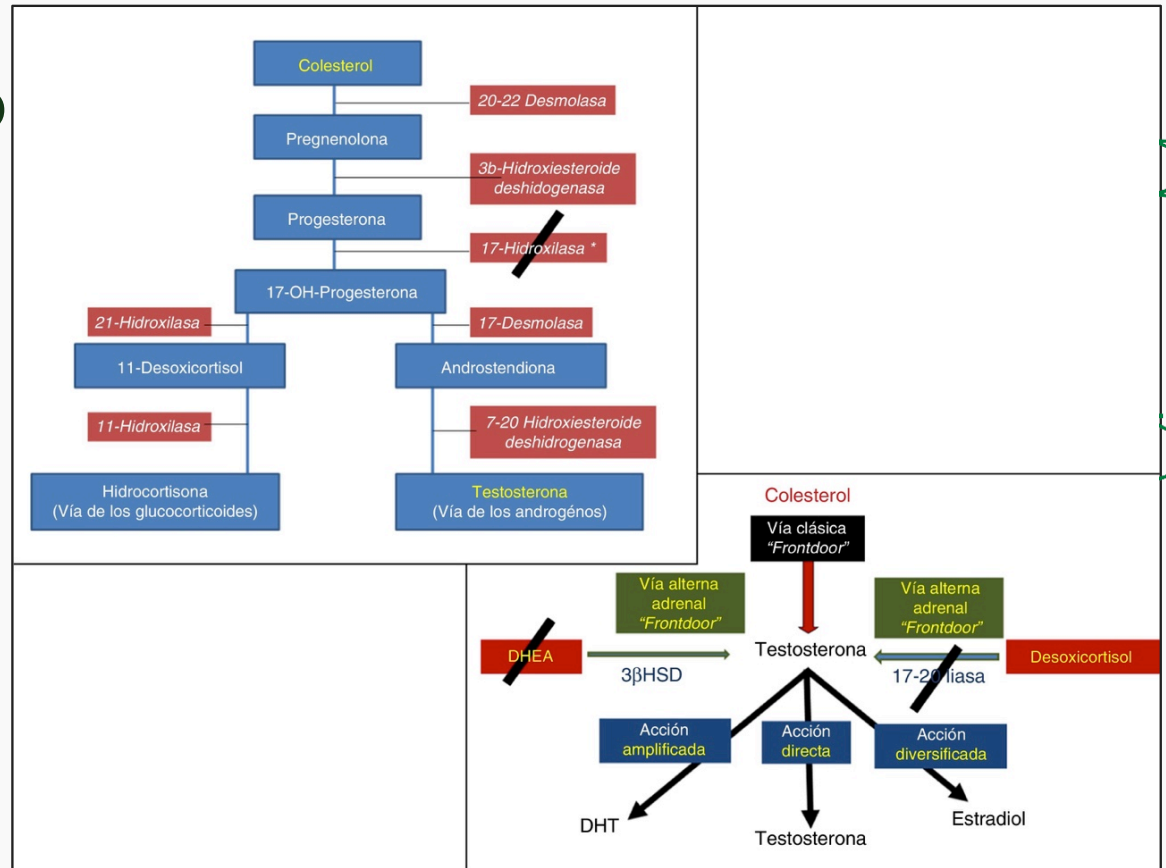
Pazopanib en ausencia de alimentos y 2 horas antes o 10 horas después del Anti-H<sub>2</sub>

## Antiácidos

1 hora antes o 2 horas después de la administración de antiácidos

# ABIRATERONA

- **Sustrato de la CYP3A4**
  - **Inhibidor potente CYP2D6**
  - **Inhibidor CYP2C8**
- **Prolonga Intervalo QT**



# ABIRATERONA

## Administración de **Inhibidores**

**En pacientes sanos la administración con ketoconazol, no tuvo un efecto clínico significativo en la fcc de abiraterona.**



**Sin precauciones particulares. Vigilar**



## Administración de **Inductores**

**Rifampicina 600 mg/24h durante 6 días seguido de dosis única de abiraterona de 1000 mg, el AUCmedia de abiraterona se redujo un 55%.**



**Evitar el uso concomitante de inductores potente del CYP3A4.**



# **ABIRATERONA** Inhibidor potente CYP2D6

**Aumentó AUC de dextrometorfano (sustrato del CYP2D6) aprox. 2,9 veces. El AUC24 del dextroorfano, metabolito activo, aumentó aprox. 33 %.**

Sustratos CYP2D6: *Metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol.*

**Precaución. Considerar reducción de dosis, especialmente aquellos con índice terapéutico estrecho.**

**Inhibidor CYP2C8** Aumentó AUC de pioglitazona (sustrato del CYP2C8) un 46%. No se espera un aumento clínicamente significativo.

**Monitorizar para detectar toxicidad**

Sustratos CYP2C8: *Paclitaxel, repaglinida*

# ABIRATERONA

**Espironolactona** se une al receptor androgénico y puede elevar niveles de PSA. Podría enmascarse como resistencia clínica

**No se recomienda asociación**



# ENZALUTAMIDA

**Se metaboliza principalmente CYP2C8 y secundariamente CYP3A4.**

Tras la administración oral a hombres sanos de gemfibrozilo 600 mg/12 h, **(inhibidor potente CYP2C8)** el AUC de enzalutamida + MA aumentó un 77%

**Se recomienda evitar. Si se debe adm. reducir dosis de enzalutamida a 80 mg/24h.**

Tras la administración oral a hombres sanos de itraconazol 200 mg/24h **(inhibidor potente CYP3A4)**, el AUC de enzalutamida + MA aumentó un 27%%

**No necesario ajustar la dosis**

Tras la admin. Rifampicina 600 mg/24h **(inductor moderado CYP2C8 y potente CYP3A4)**, el AUC de enzalutamida más el metabolito activo disminuyó un 37%

**No necesario ajustar la dosis**



# ENZALUTAMIDA

- **Es inductor potente CYP3A, y moderado CYP2C9 y CYP2C19.**
- **Es inductor también de CYP2B6, UGTs y Pgp.**

**Se recomienda evitar o usar con precaución estos medicamentos**

Puede que la inducción **no se manifieste hasta aprox. un mes después** del inicio del tratamiento, al alcanzarse las  $C_{ss}$ ..

Teniendo en cuenta  $t_{1/2}$  prolongada (5,8 días), la inducción puede **persistir durante un mes o más** después de interrumpir tratamiento.



# Medicación de **sopORTE**



**Fármacos para  
tratar  
complicaciones  
derivadas del  
tratamiento, de la  
propia patología o  
de comorbilidades  
que presenten.**

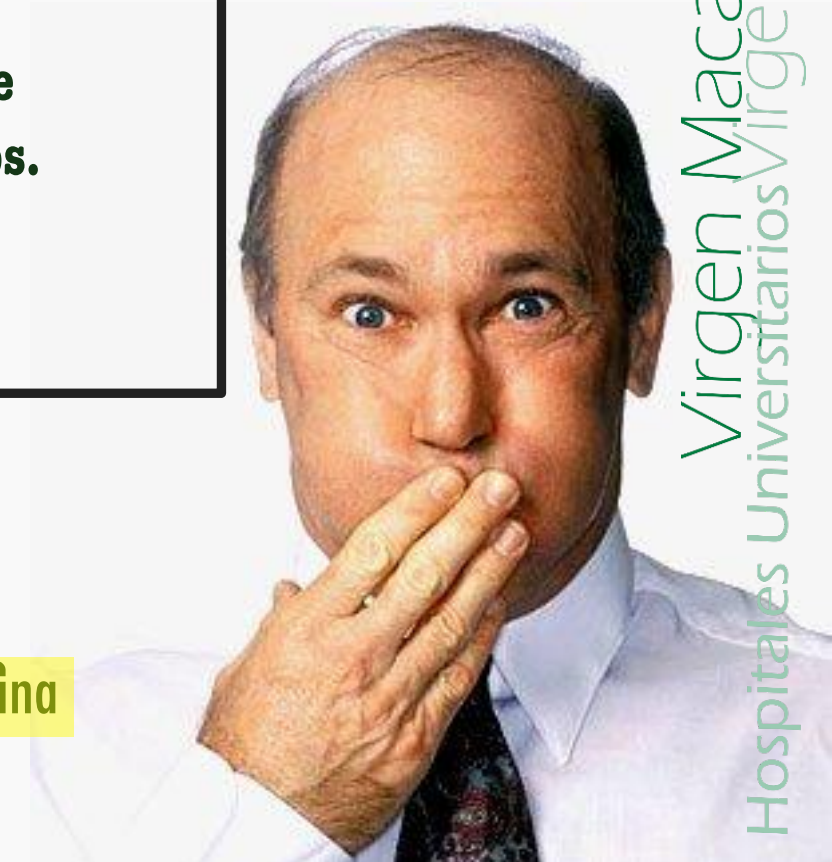
# Medicación de soporte: Antieméticos

## Antagonistas 5HT<sub>3</sub> Granisetron, Ondansetrón, palonosetrón

- Metabolizados CYP2D6 (excepto granisetron), CYP3A4 y CYP1A2
- Prolongación del intervalo QT con otros medicamentos que alarguen el intervalo QT, y/o medicamentos arritmogénicos.
- Síndr. serotoninérgico con otros fármacos serotoninérgicos (incluyendo los IRSS y los IRNS)

### Ondansetrón

- Reduce el efecto analgésico del tramadol.
- Contraindicado el uso concomitante con Apomorfina por hipotensión grave y pérdida de conciencia.



# Medicación de soporte: Antieméticos

## CORTICOIDES

- **Numerosas interacciones farmacodinámicas**
- **Metabolizados por la isoforma CYP3A4:**
  - **Dexametasona: E inductor de CYP3A4 y CYP2D6.**
  - **Prednisona: E inductor sobre CYP3A y CYP2C19**
- **La prednisolona y metilprednisolona no interaccionan con las distintas isoformas del CYP.**



# Medicación de soporte: Antieméticos

## ANTAGONISTAS NK-1 Aprepitant, Fosaprepitant

**Aprepitant es un sustrato, y un inhibidor dependiente de la dosis, y un inductor de CYP3A4. También un inductor de CYP2C9**

**Fosaprepitant → Aprepitant. Inhibidor débil del CYP3A4 e inductor menor que la causada por aprepitant del CYP2C9, del CYP3A4**

# Medicación de soporte: **ANTIMICROBIANOS**

- **AMG** pueden ser nefrotóxicos y reducir la eliminación de fármacos eliminados por vía renal o aumentar la toxicidad de otros (cisplatino)
- **Los macrólidos (excepto azitromicina):** Potente inhibidor CYP3A4
- **Fluoroquinolonas:** Inhibidor fuerte CYP1A2 y moderado CYP3A4
- **Metronizadol:** Débil inhibidor CYP2C9
- **Sulfonamida:** Débil inhibidor CYP2C8
- **Los antifúngicos imidazólicos** son inhibidores potentes de CYP3A. La mayoría también, la gp-P
- **Antivirales: IP e ITINAN** son sustratos, inhibidores e inductores del citocromo P450 y gp-P.



# Medicación de soporte: ANALGÉSICOS

## AINES

Capacidad ulcerogénica y efecto antiagregante

## OPIACEOS

Inhibición de la motilidad GI e inhibición competitiva del CYP2D6 (la mayoría)

---

# Medicación de soporte: ANTICOAGULANTES

## Warfarina/acenocumarol

Alta unión a proteínas plasmáticas y sustrato de CYP2C9.



# ¿y los alimentos?



La administración  
conjuntamente con las  
comidas puede  
producir importantes  
**variaciones en  
biodisponibilidad**  
de los fármacos. Provocando  
**disminución de la actividad** o  
**aumento de los efectos adversos.**



Ruggiero et al., 2012

# Abiraterona - Alimentos

La administración de abiraterona con alimentos aumenta hasta en **10 veces AUC** y hasta en **17 veces  $C_{\text{máx}}$**   
**Depende del contenido de grasa**  
(Si ↑grasa, > exposición al fco)

**¡ Tomar en ayuna !**

**1 hora antes de las comidas o 2 horas después**



<b>Afatinib</b>	<b>Alimentos ricos en grasa reduce absorción 50% Cmax y 39% AUC.</b>
<b>Temozolamida</b>	<b>Disminución de un 33% de Cmax y 9% en AUC</b>
<b>Erlotinib</b>	<b>Aumenta absorción en presencia de alimentos</b>
<b>Melfalan</b>	<b>Reduce absorción 58-85%</b>
<b>Nilotinib</b>	<b>Aumenta 112% Cmax y 82%AUC.</b>
<b>Lapatinib</b>	<b>Incrementa 3 veces AUC y 2,5 Cmax</b>
<b>Pazopanib</b>	<b>Alimentos pobres o ricos en grasa duplicó Cmax y AUC</b>
<b>Sorafenib</b>	<b>Alimentos ricos en grasas disminuyó absorción en 30%</b>
<b>Dabrafenib</b>	<b>Reducen la biodisponibilidad (Cmax 51% y AUC 31%) y retrasa la absorción</b>
<b>Trametinib</b>	<b>Alto contenido en grasa y calórico, redujo 70% de la Cmax</b>
<b>Clorambucilo</b>	<b>Reduce absorción 10-20%</b>
<b>Etoposido</b>	<b>Sin información</b>
<b>Mercaptopurina</b>	<b>Sin información</b>

# zum<sup>o</sup> de pomelo

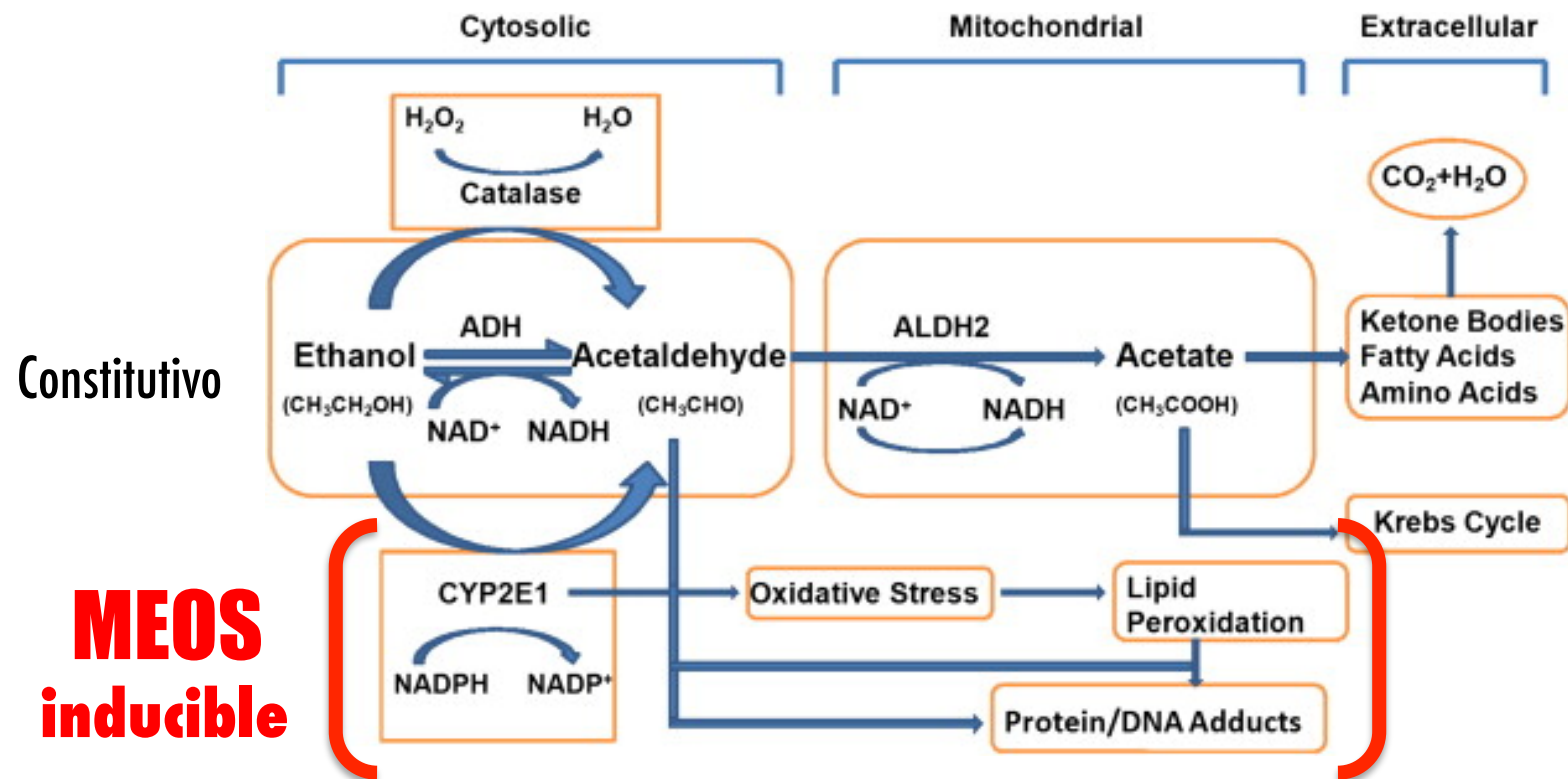
Inhibidor de la CYP3A4



<b>Axitinib</b>	<b>X</b>
<b>Crizotinib</b>	<b>X</b>
<b>Trabectedina</b>	<b>X</b>
<b>Topotecan</b>	<b>X</b>
<b>Tacrolimus</b>	<b>X</b>
<b>Irinotecan</b>	<b>X</b>
<b>Everolimus</b>	<b>X</b>
<b>Lapatinib</b>	<b>X</b>
<b>Pazopanib</b>	<b>X</b>
<b>Regorafenib</b>	<b>X</b>
<b>Vincristina</b>	<b>X</b>
<b>Afatinib</b>	<b>D</b>
<b>Ruxolitinib</b>	<b>D</b>
<b>Erlotinib</b>	<b>D</b>
<b>Doxorubicina</b>	<b>D</b>

# ¿ALCOHOL?





La **ingesta crónica de alcohol** induce el sistema microsomal de oxidación del etanol (MEOS), donde la **CYP2E1** es la isoenzima principal.

## Respective Roles of Human Cytochrome P-450E1, 1A2, and 3A4 in the Hepatic Microsomal Ethanol Oxidizing System

Katja S. Salmela, Irina G. Kessova, Ilya B. Tsyrolov, and Charles S. Lieber

**La actividad CYP2E1  $\approx$  CYP1A2 + CYP3A4**

**La actividad del CYP450 de los MEOS no se debe únicamente a la CYP2E1, también contribuye**

**CYP1A2 y CYP3A4.**

**Evitar consumo crónico por la posible inducción enzimática (CYP3A4).  
No parecer influir significativamente la ingesta moderada y ocasional de OH**



¿dónde  
consultar?





Farmacia  
**HOSPITALARIA**

[www.elsevier.es/farmhosp](http://www.elsevier.es/farmhosp)



ORIGINAL

## Calidad estructural de las bases de datos de interacciones

**A. Rodríguez-Terol<sup>a</sup>, M.O. Caraballo<sup>b</sup>, D. Palma<sup>b</sup>, B. Santos-Ramos<sup>c,\*</sup>,  
T. Molina<sup>a</sup>, T. Desongles<sup>c</sup> y A. Aguilar<sup>a</sup>**

<sup>a</sup>*Servicio de Suministros Farmacéuticos, Servicio Andaluz de Salud, Sevilla, España*

<sup>b</sup>*Servicio de Farmacia de Atención Primaria, Distrito Sevilla, Sevilla, España*

<sup>c</sup>*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España*

Recibido el 2 de julio de 2008; aceptado el 18 de marzo de 2009

	Bot-Plus, valoración	Medinteract.net, valoración	Guía de LASEFH, valoración	Lexi-interact, valoración	
Puntuación final	100%	100%	89,2%	89,2%	
	Medscape, valoración	Hansten, valoración	Micromedex, valoración	Stockley, valoración	Drug Interaction Facts, valoración
	89,2%	83,03%	78,5%	78,5%	67,85%

AGEMED <sup>28</sup> , valoración	American Hospital Formulary Service Drug Information <sup>29</sup> , valoración	Druggigest.org <sup>30</sup> , valoración	Drugint <sup>31</sup> , valoración	Drugs.com <sup>32</sup> , valoración	Epocrates <sup>33</sup> , valoración			
Guía de prescripción terapéutica <sup>34</sup> , valoración	Martindale, valoración	Medicinenet. com <sup>35</sup> , valoración	MEDLINE.plus <sup>36</sup> , valoración	Dr. Koop <sup>37</sup> , valoración	Rx-List.com <sup>38</sup> , valoración	Stokley reducido <sup>39</sup> , valoración	The Medical Letter <sup>40</sup> , valoración	Thesaurus des Interactions Medicamenteus <sup>41</sup> , valoración

Rodriguez-Terol A, et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. Farm Hosp. 2009; 33(3): 134-46

Lexicomp®

Introducir medicamento, NDC u otra palab   Limitar búsqueda a  Seleccionar idioma  Documentos recientes

Interacciones Identificación de medicamento Cálculos Drug Comparisons Compatibilidad intravenosa Educación del paciente Formulary Monograph Service Toxicología UpToDate® Más herramientas clínicas

## Interacciones

Elementos seleccionados

Medicamentos  
Ninguno

Alergias  
Ninguno

Tratamiento duplicado con medicamentos

Buscar

### Buscar medicamentos

Escriba el nombre del medicamento

### Buscar alergias

Escriba el nombre de la alergia

**Información importante sobre el producto**

Interacciones **NO** aborda la compatibilidad química relacionada con la preparación o administración de medicamentos intravenosos. La información sobre la compatibilidad de la combinación de dos o más medicamentos intravenosos en el mismo recipiente o la administración de ambos al mismo tiempo a través de la misma línea intravenosa se encuentra disponible en el botón Compatibilidad intravenosa. Se encuentra disponible para clientes institucionales y otros como un complemento para la pantalla principal de Lexicomp Online (el botón se encuentra en la sección superior izquierda).

- **Lexicomp**
- **Micromedex**
- **Bot PLUS**

# MICROMEDEX

## DRUG INTERACTIONS

Barra azul

Barra morada

Barra azul

Comunidad Autónoma de la sesión: ANDALUCIA

# Bot PLUS 2.0

Elementos seleccionados

- ENZALUTAMIDA
- OMEPRAZOL

Interacciones Eliminar Vaciar

Desmarcar  Orden alfabético  Orden secuencial

Buscar Nombre / Código   Avanzada

Todos  Uso Humano  Uso Animal  Productos de Parafarmacia  Enfermedades

Búsquedas especiales

- Libre
- Documental
- Composición

30 Aniversario

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS

- **aemps CIMA**
- **UpToDate**
- **Drugs.com**
- **GEDEFO**



Bienvenidos | Benvinguts | Ongi etorri | Benvidos | Welcome

GOBIERNO DE ESPAÑA | MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Buscar  Aceptar

La AEMPS | Medicamentos de uso humano | Medicamentos veterinarios | Productos sanitarios | Cosméticos e higiene | Industria

Presentación | Acceso a la aplicación | Búsqueda por descripción clínica | Nomenclátor de prescripción | Registro de medicamentos | Glosario

Inicio > Medicamentos de uso humano

> Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA

Criterios de búsqueda (puede rellenar uno o más criterios) Mostrar más criterios

Medicamento  Laboratorio titular  Medicamento con receta

Principio Activo  Código Nacional  Comercializado

Buscar Limpiar Campos

Para reportar incidencias informáticas relativas a CIMA (No se atenderán consultas médicas) envíe un correo a [sugerencias\\_FT@aemps.es](mailto:sugerencias_FT@aemps.es).  
 Visite <http://www.aemps.gob.es/informa/info-atencion-ciudadano/home.htm> para otras direcciones de correo de la AEMPS.

Aplicación para dispositivos móviles de la AEMPS con información de medicamentos de uso humano [Triptico aplicación aempsCIMA](#)

Know more. Be sure.

Search

Browse all medications: [A](#) [B](#) [C](#) [D](#) [E](#) [F](#) [G](#) [H](#) [I](#) [J](#) [K](#) [L](#) [M](#) [N](#) [O](#) [P](#) [Q](#) [R](#) [S](#) [T](#) [U](#) [V](#) [W](#) [X](#) [Y](#) [Z](#)

DRUGS A-Z | PILL IDENTIFIER | INTERACTIONS CHECKER | NEWS | Q & A

**NUEVO PEUGEOT EXPERT** SU MISIÓN: TU NEGOCIO entrada: 2.577€ 60 meses TAE: 6,97%

Home > Drug Interactions Checker > Search

## Drug Interactions Checker

Type in a drug name and select a result from the list. Repeat the process to add multiple drugs. When complete, save your list for future reference or check for interactions immediately.

Add

**Your interactions list is empty.** Type a drug name in the box above to get started.

To view your previously saved lists, please [sign in](#).

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Inicio | Quiénes somos | Introducción | Información de interés | Interacciones | Contacto

## INTERACCIONES

### CITOSTÁTICOS ORALES VS MEDICAMENTOS

Consulta las diferentes interacciones desde nuestra herramienta online.

Descarga las Interacciones en formato PDF

*interacciones*

**Herramienta Online**  
Permite la consulta rápida de interacciones entre citostáticos orales y otros medicamentos? [Ver herramienta](#)

**Descarga el documento**  
Documento con las interacciones en formato PDF para imprimir o descargar. [Descargar](#)

**Código de colores**  
Interacciones indicadas en código de colores en función del grado de interacción.

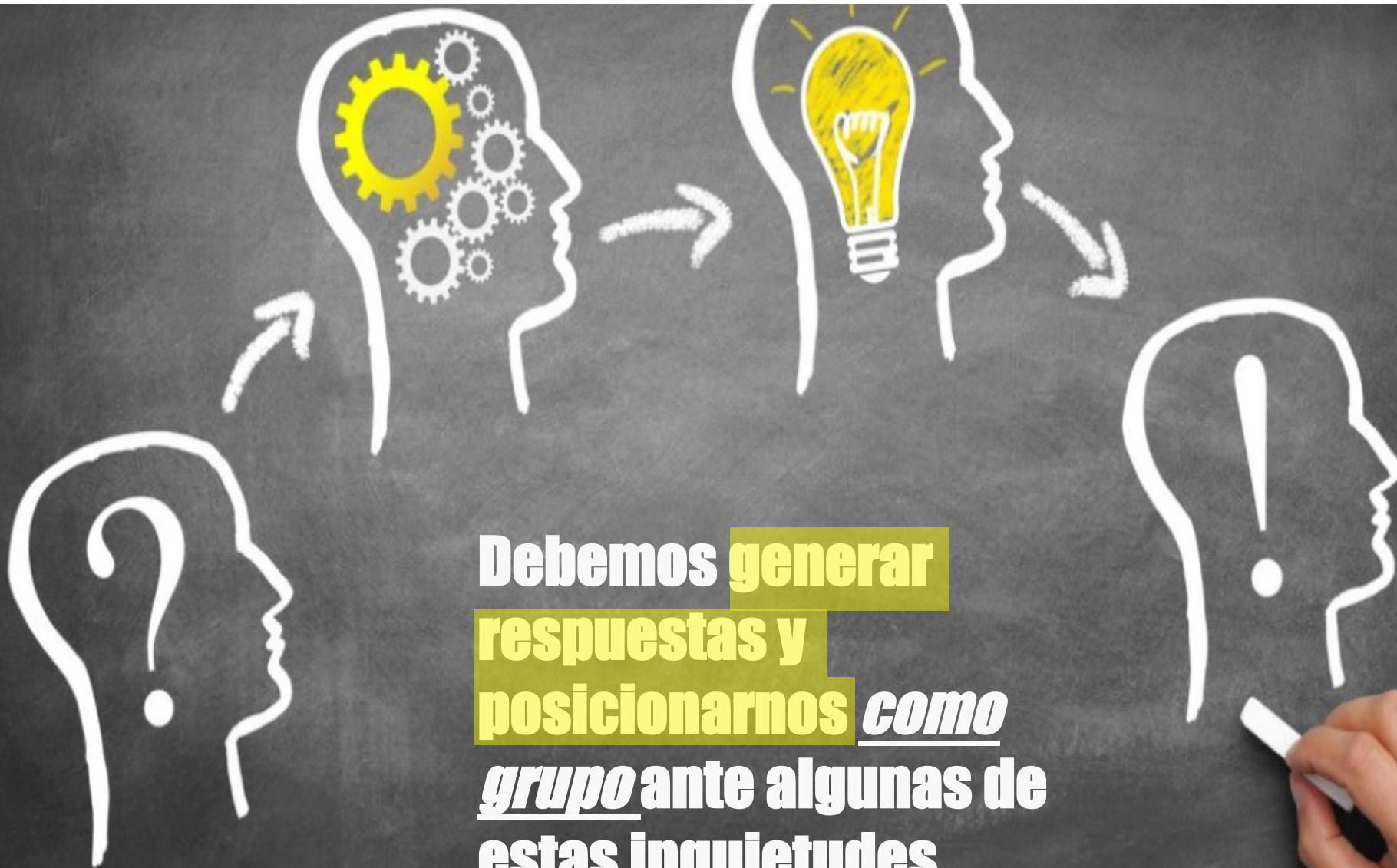
A string of glowing light bulbs against a dark background. The bulbs are arranged in a slightly curved line, and each bulb is illuminated, creating a starburst effect. The background is a deep, dark blue or black.

Las ITM nos siguen  
**generando dudas.**

Preguntas que  
**siguen sin  
respuestas**



**Médicos y pacientes  
confían las ITM al  
farmacéutico**



Debemos **generar**  
**respuestas y**  
**posicionarnos** *como*  
*grupo* ante algunas de  
estas inquietudes.



**GRACIAS**  
por vuestra atención



[jamr\\_cho2@hotmail.com](mailto:jamr_cho2@hotmail.com)



[@jamr\\_cho2](https://twitter.com/jamr_cho2)



Virgen Macarena  
Hospitales Universitarios Virgen del Rocío