POLIFARMACIA E INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. JORNADA 17 DE OCTUBRE DE 2014

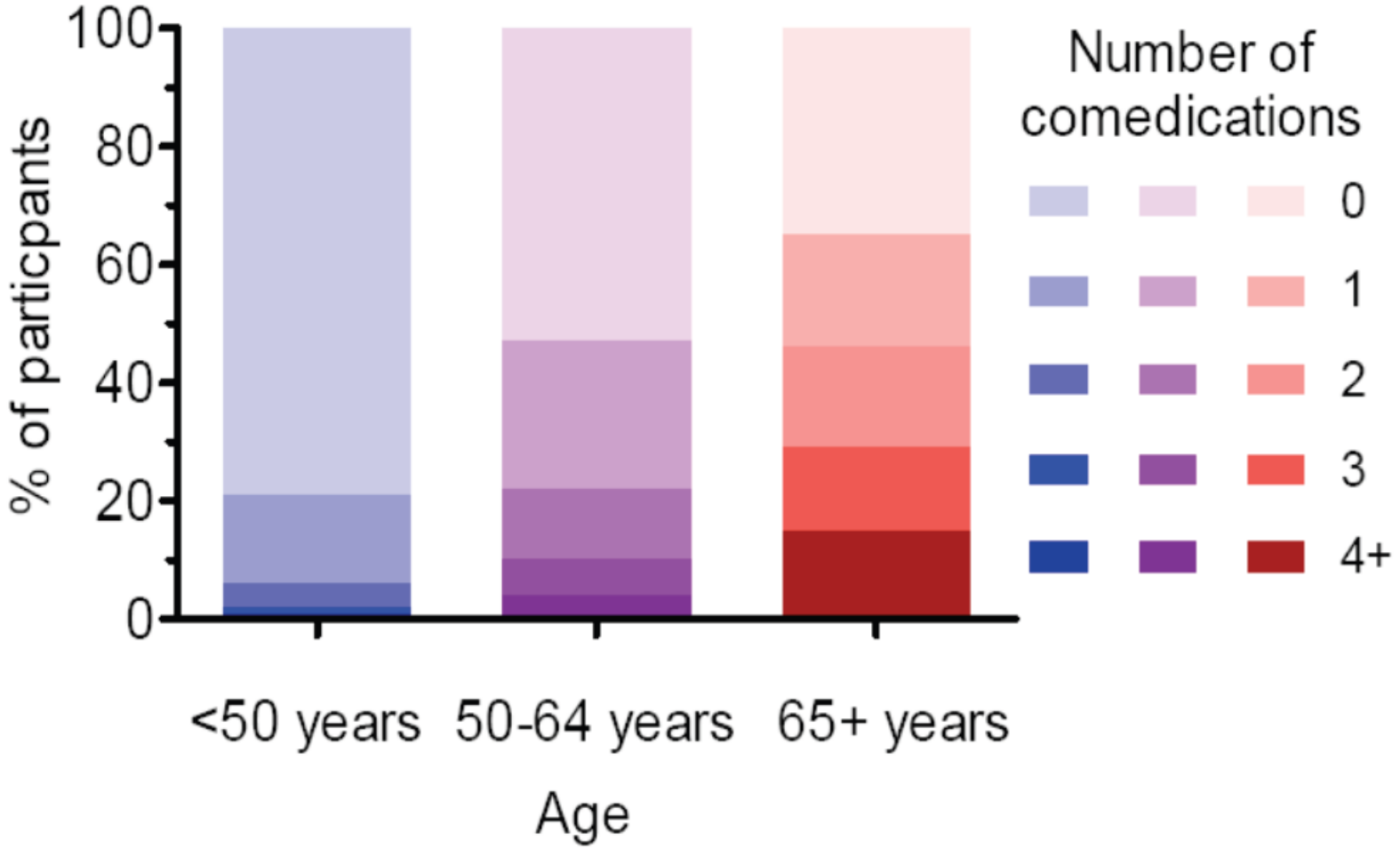
Dr. Hernando Knobel

Hospital del Mar . Barcelona

OBJETIVOS

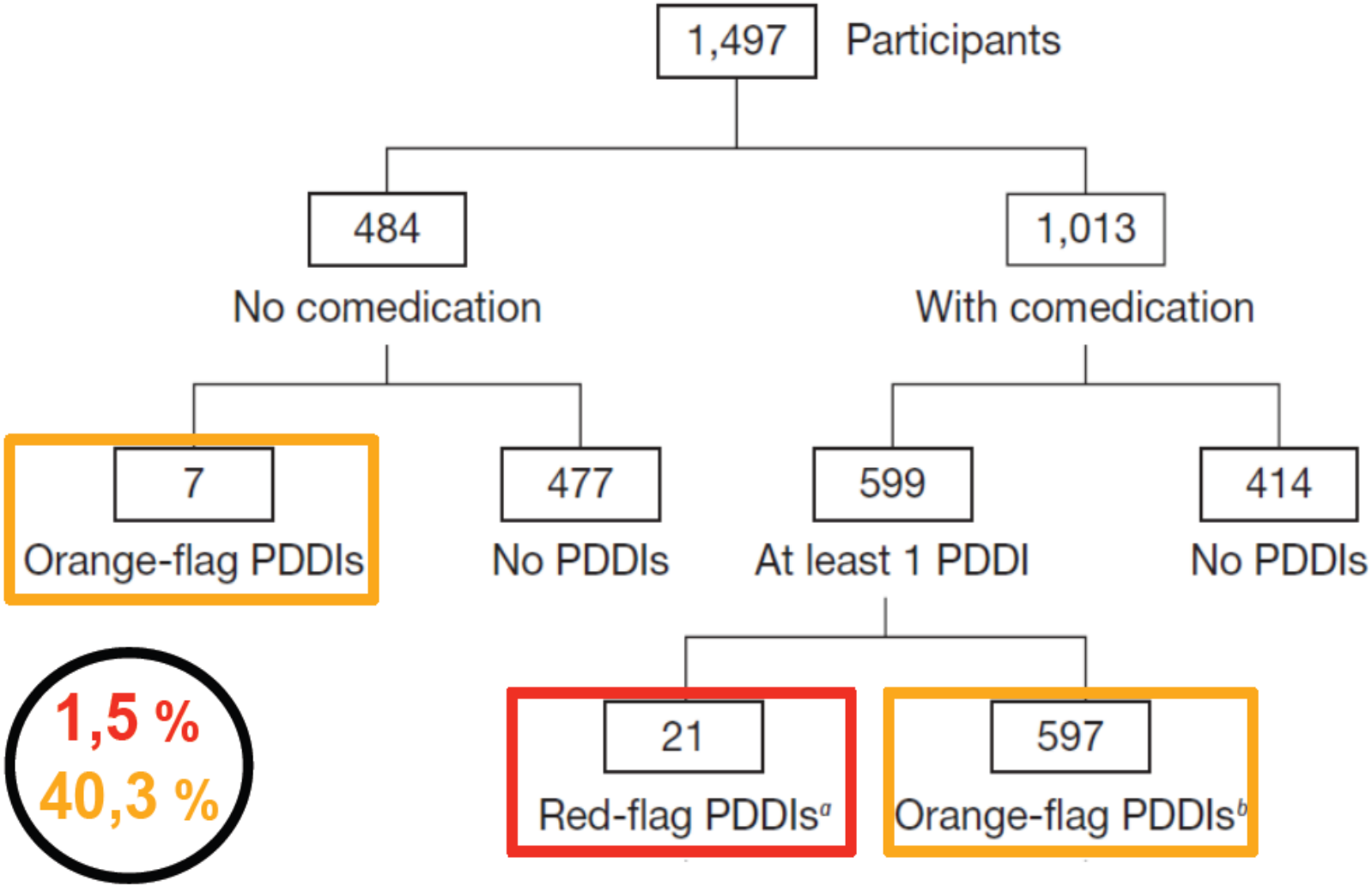
- Revisar relevancia epidemiológica, polifarmacia e interacciones
- Revisar conceptos de interacciones
  - Tipos de interacciones, mecanismos de interacciones
  - Principales fármacos involucrados
- Revisar proceso de evaluación interacciones
  - Donde encontrar información
  - Evaluación de los datos

Polimedicación según edad en VIH



Hasse et al. 18th CROI 2011. Abstract 792

Cohorte suiza: comedicación-interacciones



Marzolini et al. AVT 2010;15:413-23

Cohorte suiza: comedicación

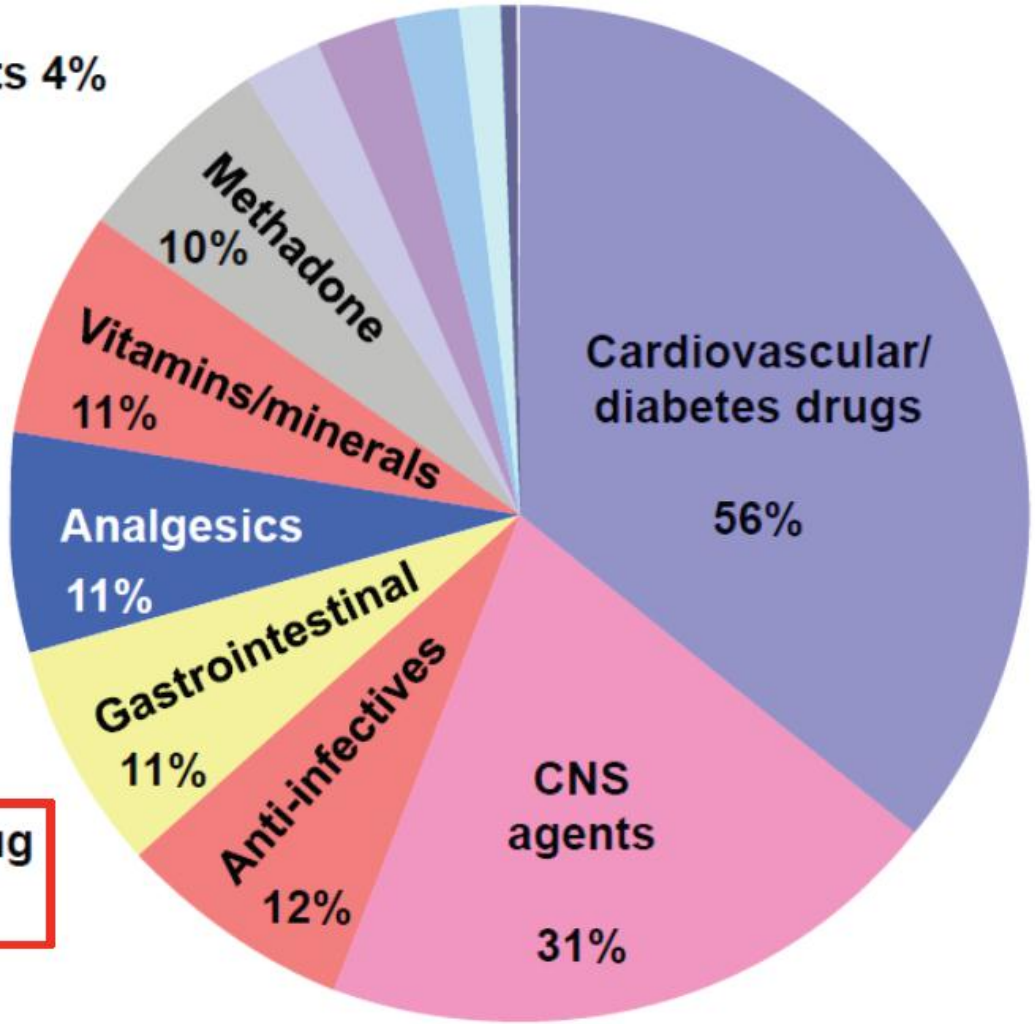
Immunosuppressants 4%

Hormones 3%

Bronchodilators 3%

Antihistamines 2%

Herbals 1%



At least 1 drug–drug interaction in 40%

Marzolini et al. AVT 2010;15:413-23

Clinically Significant Interactions in HIV+ patients

Study	Year	Setting	N	CSDI	Screen Tool	Adverse	Notes
de Maat et al	2004	Netherlands	115 105	26% 23%	Liverpool site	NR	*Pharmacy screening effective*
Shah et al	2007	USA (Medicaid)	571	30%	Liverpool site Micromedex	No VL impact	*Audit*
Miller et al	2007	USA (hospital)	153	41%	DHHS SPC/PI Micromedex	NR	
Kigen et al	2009	Kenya (hospital)	996	34%	Liverpool site	NR	
Marzolini et al	2009	Swiss Cohort (hospital)	1497	40%	Liverpool site	No VL or CD4 impact	
Evans Jones et al	2009	UK (hospital)	159	27%	Liverpool site	NR	Only 36% CSDIs identified
Patel et al	2011	USA	190	34%	Lexi-interact		>5 non-HIV meds increase risk

Presentación Dr David Back (Liverpool UK) drug interactions that matter.

Problemas asociados con polifarmacia

- **Interacciones medicamentosas**
  - Múltiples prescriptores
  - Pobre registro de la medicación que toman los pacientes
    - Más de la mitad de los fármacos dispensados en la comunidad no se registran el la HC
    - Tratamientos complementarios/alternativos
  - No reconocidas
    - Sólo 36% de las potencialmente relevantes y 54% de las potencialmente fatales

Adaptado de http://www.hiv-druginteractions.org/

INTERACCIÓN. DEFINICIÓN.

Modificación en la respuesta de un fármaco secundaria a la acción de otro fármaco, alimento, bebida o contaminante ambiental.

TIPOS DE INTERACCIONES.

- Farmacocinéticas.

* Absorción.
* Distribución.
* Metabolismo.
* Excreción.

- Farmacodinámicas.

- Respuesta en el órgano diana.

INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS

- Cambios en la absorción GI
- Desplazamiento unión a proteínas
  - e.g. acenocumarol y T/S
- Mediada por P450
  - Inhibición enzimática
  - Inducción enzimática
- Disminución de la excresión renal
- Mediada por la glicoproteina P
  - Nuevo concepto: bomba de eflujo intracelular

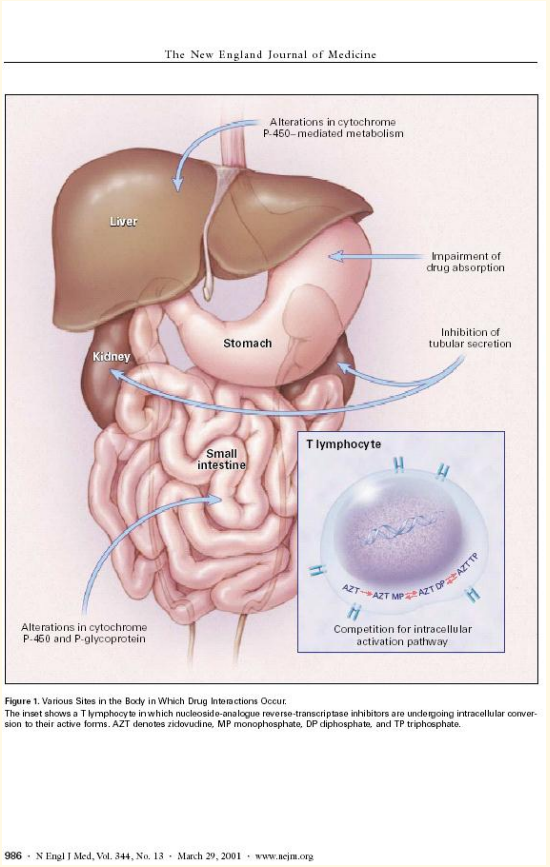
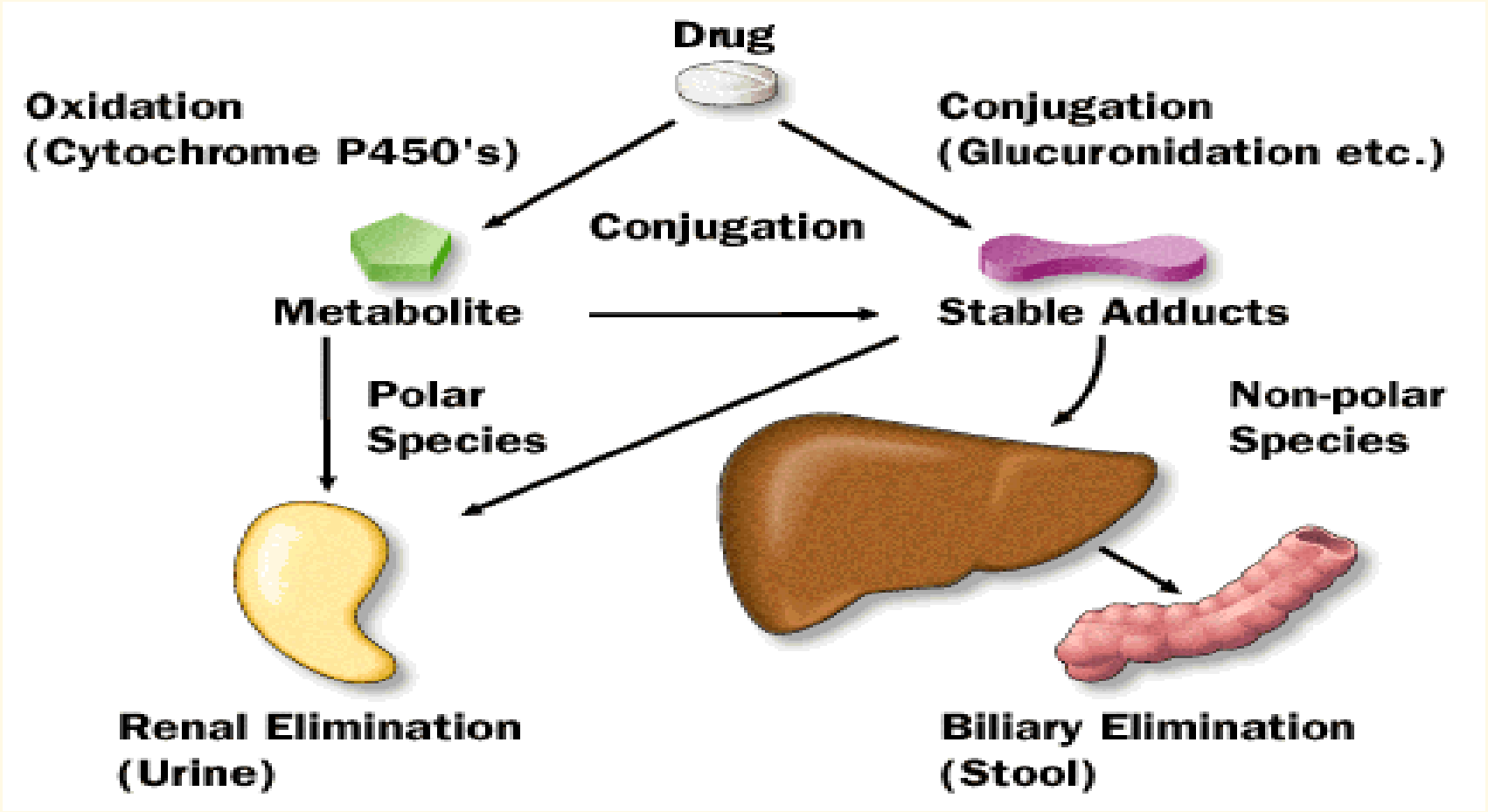


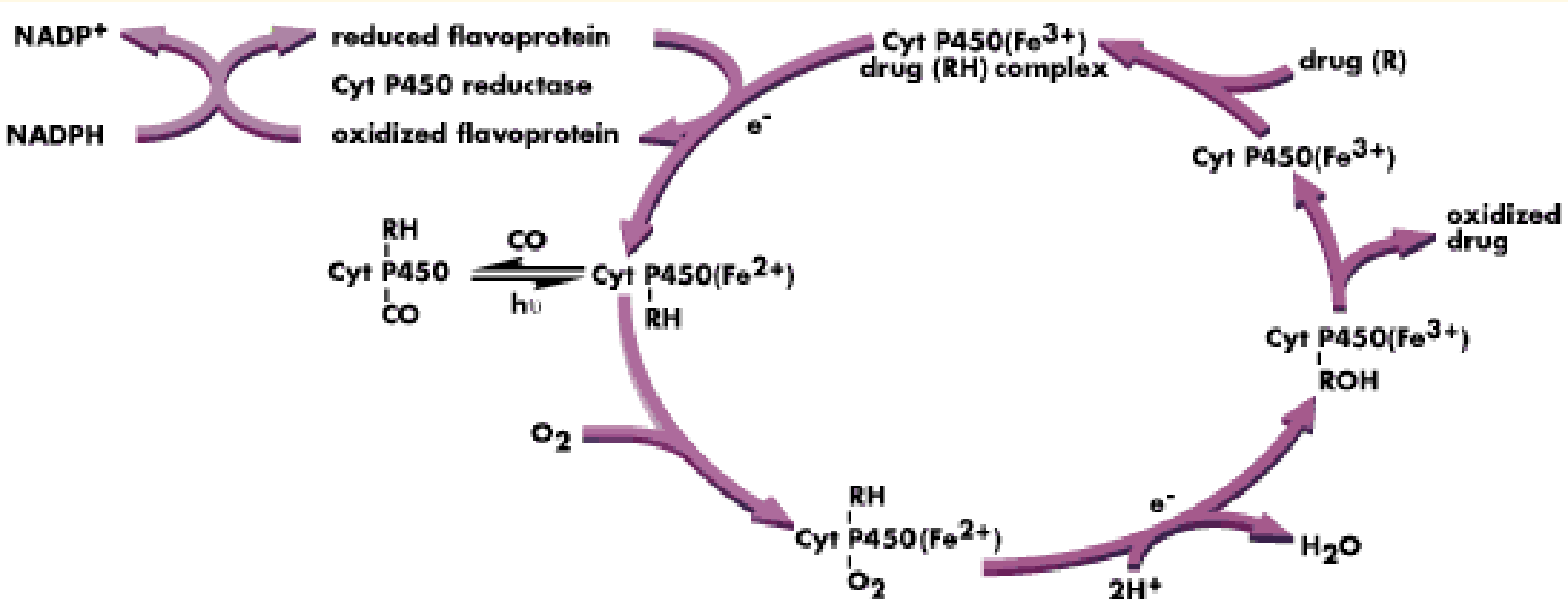
Figure 1. Various Sites in the Body in Which Drug Interactions Occur.
The inset shows a T lymphocyte in which nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors are undergoing intracellular conversion to their active forms. AZT denotes zidovudine, MP monophosphate, DP diphosphate, and TP triphosphate.

METABOLISMO



CITOCROMO P-450.

- **Mayor complejo enzimático involucrado en el metabolismo de los fármacos.**
  Diversas familias (CYP1,CYP2, CYP3) y subfamilias (CYP3A) con diversas isoenzimas (1A2, 2C19, 2C9, 2D6, 3A4)
- 3A4 and 2D6 responsables de la mayoría de interacciones en pacientes con TAR.



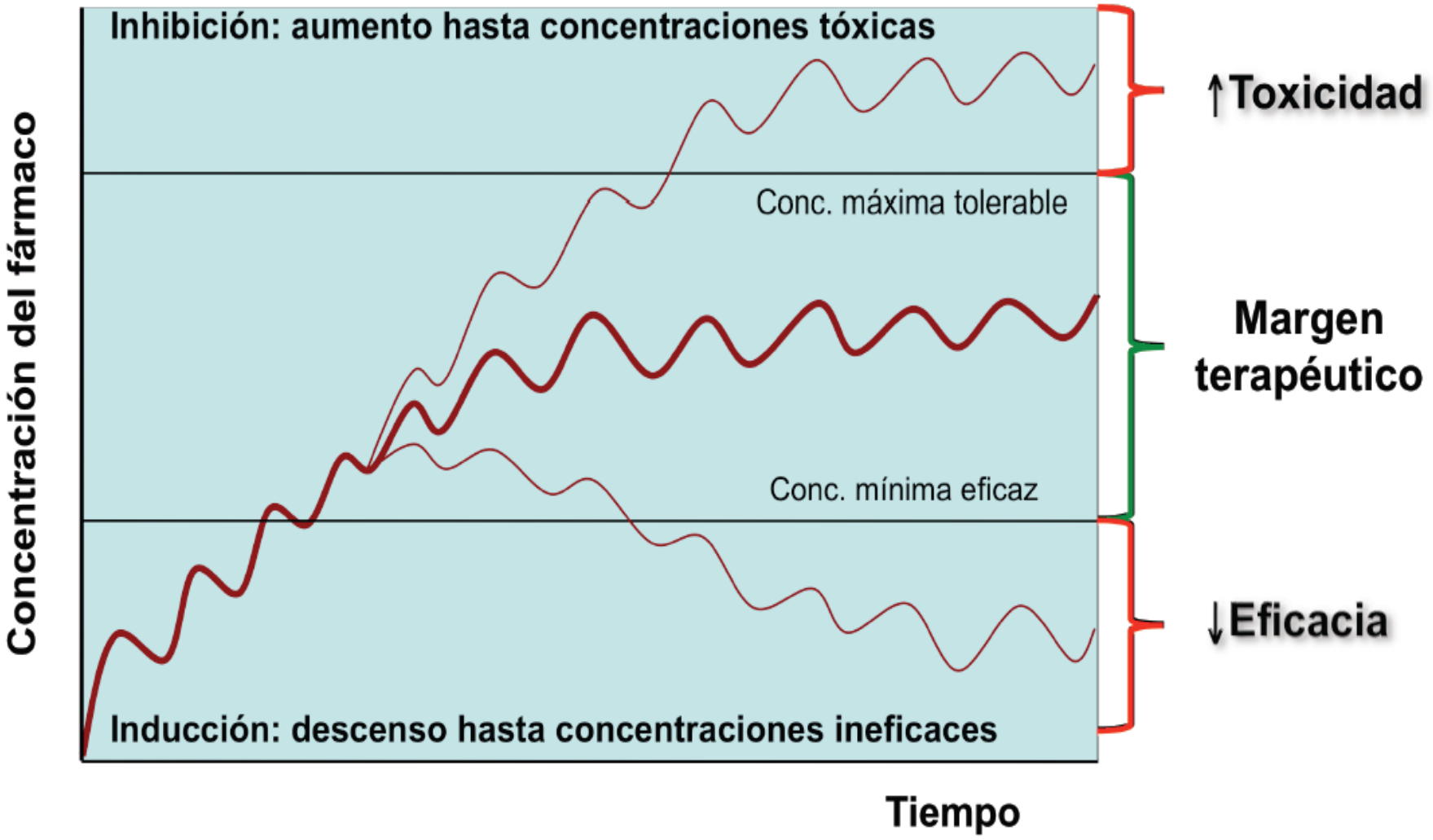
INDUCCIÓN DEL CITOCROMO P-450

- Proceso lento. Días o semanas.
- Incremento de la transcripción de ADN a ARN.
- Relación con la semivida plasmática.
- Mayor semivida, tarda más tiempo en producir efecto inductor.
- Desaparición del efecto, más largo con fármacos de semivida más larga.
- Producen disminución de efecto del substrato.

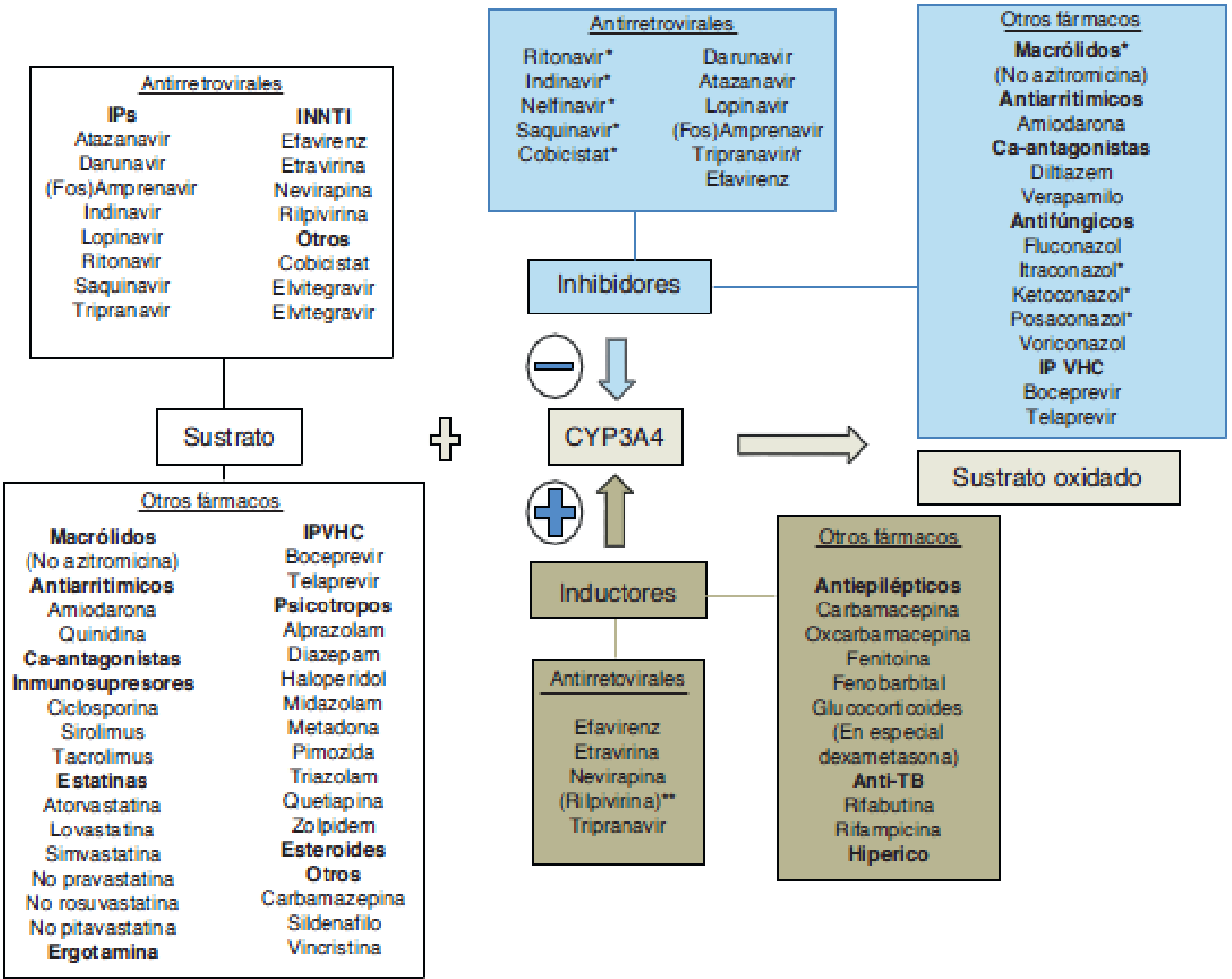
INHIBICIÓN DEL CITOCROMO P-450.

- Proceso inmediato.
- Mecanismo competitivo entre el inhibidor y el substrato por la enzima.
- Efecto máximo a las 5 semividas.
- I. Proteasas: 24-48 h.
- Incrementan los niveles del substrato.
- Peligro de toxicidad.

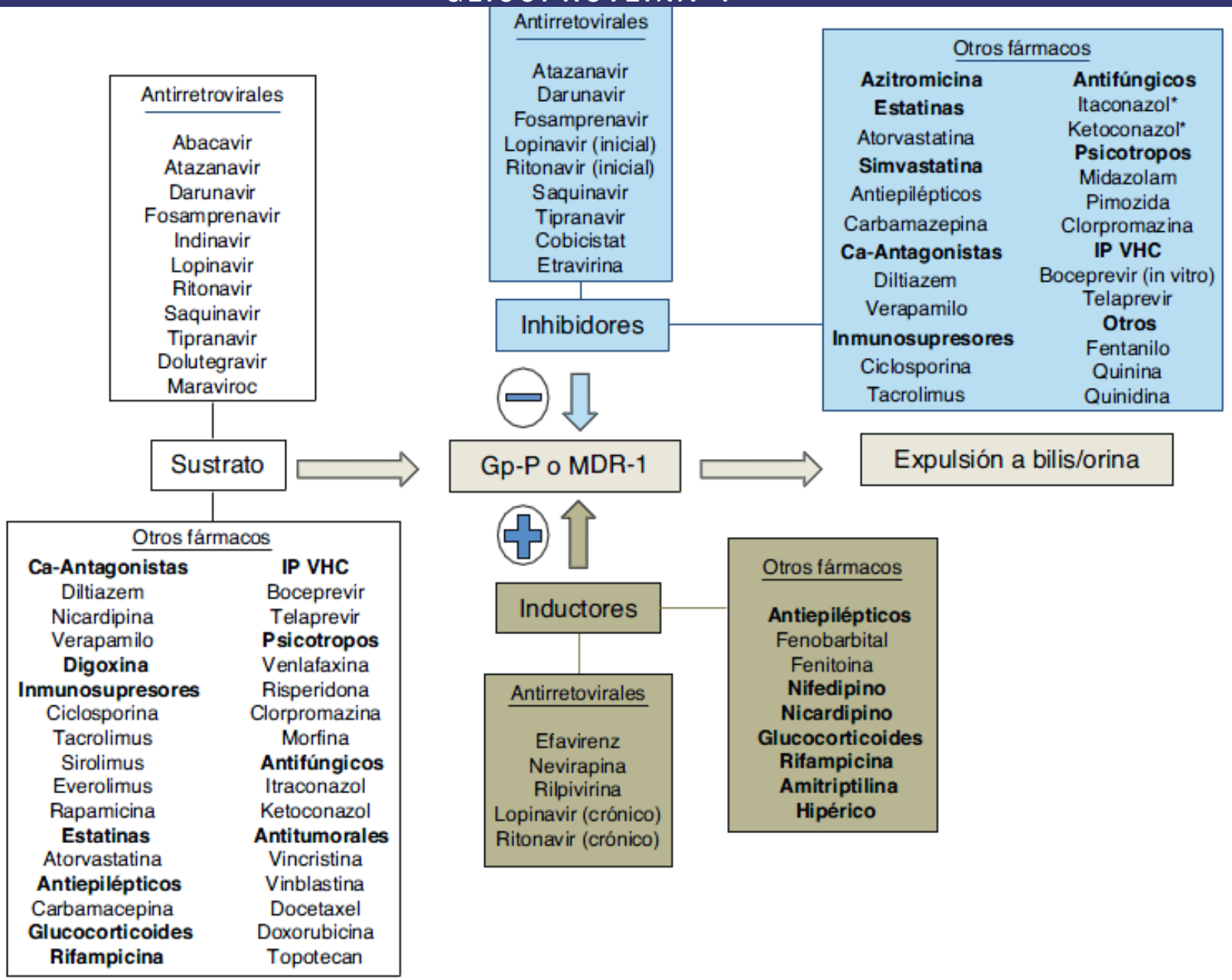
Consecuencias de las interacciones PK



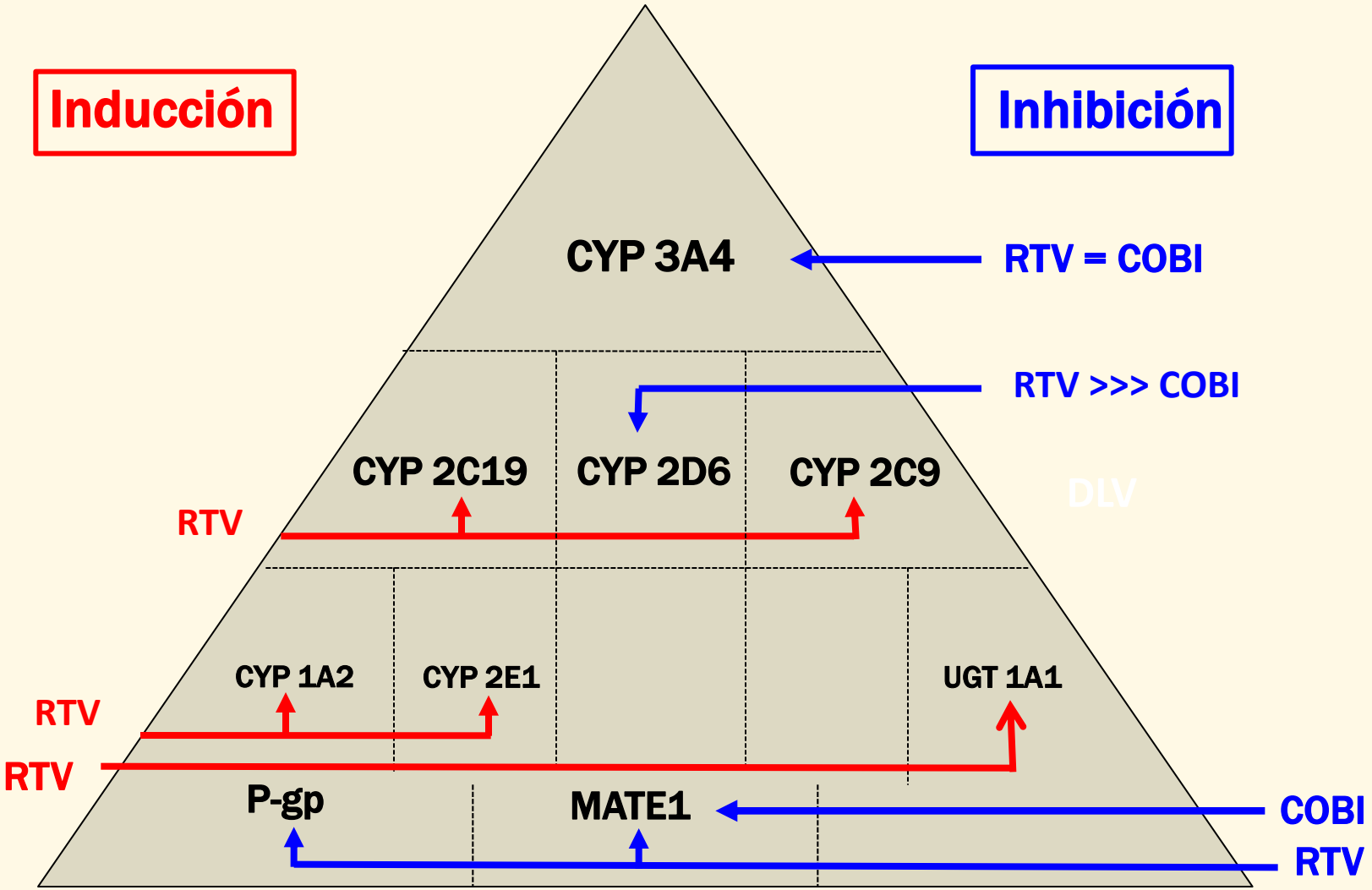
PRINCIPALES FÁRMACOS SUSTRATOS, INDUCTORES E INHIBIDORES DE CYP 34A



PRINCIPALES FÁRMACOS QUE SON SUSTRATOS, INDUCTORES O INHIBIDORES DE GLICOPROTEINA -P



Efectos de COBI y RTV sobre los sistemas enzimáticos



Fichtenbaum CJ, et al. *Clin Pharmacokinet* 2002; Peytavin G. *EACSM* 2011; von Hentig N, et al. *JAC* 2013

INTERACCIÓN CON ALIMENTOS

Con alimentos

- **Etravirina**

  ↑ x 2 AUC (con alimentos, no importa %grasa)

  Schöller-Gyüre M. Pharmacotherapy 2008;28(10):1215-22

- **Rilpivirina**

  En ayunas AUC ↓ 43%; bebidas hiperproteicas ↓ 50%

  Crauwels H. [Abst P32]. 9th Int Workshop on Clin Pharmacol of HIV Therapy. New Orleans 2008.

- **Darunavir/ritonavir**

  ↑ 42% AUC **Sekar V. J Clin Pharmacol 2007;47(4):479-84.**

- **Elvitegravir**

  ↑ 36-91% AUC **http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002574/WC500144272.pdf**

Con o sin alimentos:

- **Maraviroc** **Weatherley B [abst P17b]. 9th Int Works on Clin Pharmacol of HIV Therapy. New Orleans 2008.**

- **Raltegravir**

  Wenning L [abstH-1046]. 47th ICAAC. Chicago 2007.

INTERACCIÓN CON ALIMENTOS

ARV que hay que administrar **sin** alimentos (30 ´antes o 2h después de comer)

Efavirenz: en ayunas al acostarse para reducir los efectos adversos SNC

Interacciones entre ARV e IPs anti-VHC

Drug	EFV	DRV-r	ATV-r	LPV-r	RAL	RPV	ETV
Telaprevir						*	
Boceprevir							
Faldaprevir							
Simeprevir							
Daclatasvir							
Sofosbuvir							

- Association recommended (*with caution)
- Association allowed in clinical trials
- Association not recommended
- Association not permitted in clinical trials
- Association allowed with dose increase
- No data

van Heeswijk R. 18th CROI. Abstract 119. Boston. Marzo 2011.
Kakuda T. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy Abstract O_18. Barcelona. Abril 2012.
Kasserra C.. 18th CROI. Abstract 118. Boston. Marzo 2011.
Hammond K,. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, 2012, Barcelona. Abril. Abstract O_15.
Kirby B et al. AASLD 2012. Boston. Abstract 1877.
Ouwerkerk-Mahadevan S, et al. CROI 2012. Seattle. Abstract 49.0.
van Heeswijk R, et al. 51st ICAAC; Chicago, IL; September 17-20, 2011. Abst. 1738a.
De Kanter C. 19th CROI. Abstract LB772. Seattle. Marzo 2012.

INTERACCIONES ARV Y F. CARDIOVASCULARES

Otros medicamentos		ATV/r	DRV/r	LPV/r:	EFV	ETV	NVP:	RPV	MVC	RAL:
Cardiovasculares	atorvastatina	↑	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔
	fluvastatina	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔
	pravastatina	↔	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔
	rosuvastatina	↑213%	↑48%	↑107%	↔	↑	↔	↔	↔	↔
	simvastatina	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔
	amlodipino	↑[iii]	↑	↑[iii]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	diltiazem	↑[iii]	↑	↑[iii]	↓69%	↓E	↓	E	E	↔
	metoprolol	↑[iii]	↑	↑[iii]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamilo	↑[iii]	↑	↑[iii]	↓	↓E	↓	E	E	↔
	warfarina	↑ o ↓	↓	↓	↑ o ↓	↑	↑ o ↓	↔	↔	↔

INTERACCIONES ARV Y F. SNC

Otros medicamentos		ATV/r	DRV/r	LPV/r:	EFV	ETV	NVP:	RPV	MVC	RAL:
Fármacos que afectan al SNC	diazepam	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↔	↔	↔
	midazolam (oral)	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔
	citalopram	↑[iii]	↑	↑[iii]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	mirtazapina	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	paroxetina	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sertralina	↓	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔
	bupropión	↓	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔
	pimozida	↑[iii]	↑	↑[iii]	↑	↓	↓	↔[iv]	↔	↔
	carbamazepina	↑D	↑	↑D	↓27%D36%	D	↓D	D	D	D
	lamotrigina	↓39%[ii]	↓[ii]	↓50%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fenitoína	↓D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D

INTERACCIONES ARV Y ANTIINFECCIOSOS

Otros medicamentos		ATV/r	DRV/r	LPV/r:	EFV	ETV	NVP:	RPV	MVC	RAL:
Antiinfecciosos	boceprevir	D35%	↓32%D44%	↓45%D34%	↓19%E20%	↑10%D23%	↓E	E	E	↔
	claritromicina	↑[iii]	↑	↑[iii]	↓	↓E	↓	E	E	↔
	fluconazol	↔	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔
	itraconazol	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔
	rifabutina	↑	↑E50%	↑	↓	D37%	↑17%	D	*	↔
	rifampicina	D72%	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D40%
	telaprevir	↓20%E17%	↓35%D40%	↓54%	↓26%D7%	↓16%	↓?	↓5%E	E	E31%
	voriconazol	↓	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔

INTERACCIONES ARV Y OTROS FÁRMACOS

Otros medicamentos		ATV/r	DRV/r	LPV/r:	EFV	ETV	NVP:	RPV	MVC	RAL:
Otros	antiácidos	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D
	IBP	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	E
	Antagonistas de los receptores H2	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	E
	alfuzosina	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	beclometasona inhal.	↑?[v]	↓11%	↑?[v]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	buprenorfina	↑67%	↑6	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔
	budesonida inhal.	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	derivados ergóticos	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	↔	↔
	etinilestradiol	↓[vii]	↓	↓	↔v[iii]	↔	↓	↔	↔	↔
	fluticasona inhal.	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metadona	↓[ii, iii]	↓16%	↓53%[iii]	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%	↔	↔
	salmeterol inhal.	↑[iii]	↑	↑[iii]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sildenafilo (disf. erec.)	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔
	hipérico	D	D	D	D	D	D	D	D	↔
	vareniclina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Principales interacciones IBP-antiH2

NNRTIs			
Rilpivirine	Administer antacids at least 2 hours before or at least 4 hours after rilpivirine.[8]	Rilpivirine AUC ↓ 76% with famotidine 40 mg. Rilpivirine should be separated at least 4 hours before or 12 hours following famotidine.[9]	37% ↓ Cmin of rilpivirine with omeprazole 20 mg. **Rilpivirine is contraindicated with PPIs**.[8]
PIs			
Atazanavir	Administer antacids 1 hour before or 2 hours after atazanavir.[10]	<u>Famotidine:</u> • 41% ↓ AUC and 42% ↓ Cmin of atazanavir (unboosted)[11] • 20-23% ↓ AUC, Cmin of atazanavir (boosted)[12] Give ATV 300/100 mg QD with famotidine simultaneously or 10 hours after H2RA. Maximum famotidine 40 mg BID (treatment-naïve) or 20 mg BID (treatment-experienced). If also on tenofovir, ↑ to ATV 400/100 mg QD in experienced patients.	Omeprazole 40 mg: • 93% ↓ atazanavir Cmin (unboosted),[13] • 78% ↓ atazanavir Cmin (boosted)[14] Omeprazole 20 mg: • 27% ↓ atazanavir Cmin (boosted)[15] Coadministration of atazanavir with PPIs is not recommended. If coadministration is unavoidable, ↑ to atazanavir 400/100 mg and do not exceed omeprazole 20 mg.[16] Recommend close monitoring and TDM if available.

http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact_files/acid-reducing%20agents-int.pdf

Inhibidores Integrasa- antiácidos

Raltegravir: estudios aleatorizado prospectivo en voluntarios sanos (n=12)

	RAL 400 mg (DU)	RAL 400 mg(DU) + Maalox®
Cmin	37 ng/ml	13 ng/mL ↓67%
Cmin <15 ng/mL (CI95)		75%
Tmax	3h	1h
AUC/Cmax		Sin cambios

Los iones divalentes reducen la absorción de RAL

Moss DM . Abstr #P-27. 13th IWCPHT 2012.

Song I. Abstr #O-07. 13th IWCPHT 2012.

Ramanathan S . J Acquir Immune Defic Syndr. 2013; 64: 45–50.

• RAL: La interacción podría tener importancia clínica por la reducción importante el la Cmin. En ausencia de más datos, evitar la asociación o administrar raltegravir 3-4 horas antes del antiácido.

Dolutegravir: ↓ >70% AUC ---- espaciar 2h ok

Elvitegravir ↓ 50% AUC ---- espaciar 2h ok

Antidepresivos

antidepresivos		ATV/r	DRV/r	LPV/r:	SQV/r	EFV	ETV	NVP:	RPV	MVC	RAL:
ISRS	citalopram	↑[a]	↑	↑[a]	↑[a]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	escitalopram	↑[a]	↑	↑[a]	↑[a]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	fluvoxamina	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluoxetina	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paroxetina	↑↓?	↓39%	↑↓?	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sertralina	↓	↓49%	↓	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔
IRSN	duloxetina	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	venlafaxina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔
ATC	amitriptilina	↑	↑	↑	↑[b]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clomipramina	↑	↑	↑	↑[b]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	desipramina	↑	↑	↑5%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	doxepina	↑	↑	↑	↑[b]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	imipramina	↑[a]	↑	↑[a]	↑[a]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	nortriptilina	↑[a]	↑	↑[a]	↑[ab]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trimipramina	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ATeC	maprotilina	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mianserina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	mirtazapina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
Otros	bupropión	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔
	lamotrigina	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodona	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	↔
	Hipérico	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔
	trazodona	↑	↑	↑	↑[b]	↓	↓	↓	↔	↔	↔

Analgésicos

analgésicos		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r:	SQV/r	EFV	ETV	NVP:	RPV	MVC	RAL:	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
analgésicos no opioides	ácido acetilsalicílico	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔
	celecoxib	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔
	diclofenaco	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[j]	↔
	ibuprofeno	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[j]	↔[b]
	ácido mefenámico	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[j]	↔
	naproxeno	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[j]	↔[b]
	nimesulida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔
	paracetamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	piroxicam	↔	↔	↔	[c]	↔	↔	↑[a]	↑[a]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔
analgésicos opioides	alfentanilo	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	buprenorfina	↑67%	↑[d]	↔	↑	↔	↑	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	codeína	↑[g]	↑[g]	↑[g]	↑[g]	↑[g]	↑[g]	↓[g]	↓[g]	↓[g]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	dihidrocodeína	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fentanilo	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metadona	↓[e]	↓16%	↓18%	↓	↓53%[e]	↓19%[ef]	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%[e]	↔	↔	↓	↔	↔	↔	E
	morfina	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	oxicodona	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	petidina	↓[h]	↓[h]	↓[h]	↓[ch]	↓[h]	↓[h]	↓[h]	↔	↓[h]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sufentanilo	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	tramadol	↑[g]	↑[g]	↑[g]	↑[g]	↑[g]	↑[g]	↓[i]	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

	antihipertensores	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r:	SQV/r	EFV	ETV	NVP:	RPV	MVC	RAL:
Inhibidores ECA	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
antagonistas de la angiotensina	candesartán	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	irbesartán	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔
	losartán	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↓[a]	↑ [b]	↑ [b]	↔	↔	↔	↔
	olmesartán	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	telmisartán	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	valsartán	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
bloqueantes β	atenolol	↔[d]	↔	↔	↔	↔[d]	↔[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bisoprolol	↑[d]	↑	↑	↑	↑[d]	↑[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carvedilol	↑↓[d]	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓[d]	↑↓[d]	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑[d]	↑	↑	↑	↑[d]	↑[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	propranolol	↑[d]	↑	↑	↑	↑[d]	↑[d]	↔	↔	↔	↔	↔	↔
bloqueantes de los canales de calcio	amlodipino	↑[c]	↑	↑	↑80%	↑	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	diltiazem	↑[c]	↑	↑	↑	↑	↑[c]	↓69%	↓E	↓	E	E	↔
	felodipino	↑[c]	↑	↑	↑	↑	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	lacidipino	↑[c]	↑	↑	↑	↑	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	lercanidipino	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	nicardipino	↑[c]	↑	↑	↑	↑	↑[c]	↓	↓E	↓	E	E	↔
	nifedipino	↑[c]	↑	↑	↑	↑	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	nisoldipino	↑[c]	↑	↑	↑	↑	↑[c]	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	verapamilo	↑[c]	↑	↑	↑	↑	↑[c]	↓	↓E	↓	E	E	↔
diuréticos	amilorida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bendroflumetiazida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clortalidona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	furosemida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	indapamida	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	torasemida	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔
Otros	doxazosina	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔
	espironolactona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Drug Interactions Between Antiplatelet or Novel Oral Anticoagulant Medications and Antiretroviral Medications

Annals of Pharmacotherapy
2014, Vol. 48(6) 734–740

DOI: 10.1177/1060028014523115
aop.sagepub.com
SAGE

Gregory Egan, BScPharm[1], Christine A. Hughes, BScPharm, PharmD[2], and Margaret L. Ackman, BSc(Pharm), PharmD[3]

Table 1. Drug Interactions With PIs and Antiplatelet Agents.[8-10,14-17,20-24]

PIs	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Clinical Management
Ritonavir Inhibitor of CYP3A4 (strong), Pgp, and CYP2D6 Inducer of CYP2C19 (strong), CYP2C9, and CYP1A2 (moderate)	No clinically significant effect expected with coadministration with PI	Ritonavir ↓ clinical effect through inhibition of CYP3A4 bioactivation	Possible ↑ risk of bleeding through inhibition of metabolism through CYP3A4 and inhibition of Pgp efflux	Suggest use of clopidogrel with concomitant PIs
Atazanavir Inhibitor of CYP3A4 (moderate)				
Darunavir Inhibitor of CYP3A4 (moderate)				
Lopinavir Inhibitor of CYP3A4 (strong)				

Abbreviations: PIs, protease inhibitors; CYP450, cytochrome P-450; Pgp, P-glycoprotein.

Table 2. Drug Interactions With PIs and NOACs.[11-15,18,25-29]

PIs	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban	Clinical Management
Ritonavir Inhibitor of CYP3A4 (strong), Pgp, and CYP2D6 Inducer of CYP2C19 (strong), CYP2C9, and CYP1A2 (moderate) Atazanavir Inhibitor of CYP3A4 (moderate) Darunavir Inhibitor of CYP3A4 (moderate) Lopinavir Inhibitor of CYP3A4 (strong)	Possible ↑ AUC as a result of inhibition of Pgp; unlikely to be clinically relevant if administration times are separated by 2 hours	Possible ↑ clinical effect as a result of inhibition of CYP3A4 metabolism	Possible ↑ clinical effect as a result of inhibition of CYP3A4 metabolism and Pgp	Suggest use of dabigatran

Abbreviations: PIs, protease inhibitors; CYP450, cytochrome P-450; Pgp, P-glycoprotein; NOAC, novel oral anticoagulant; AUC, area under the concentration time curve.

Table 3. Drug Interactions With NNRTIs and Antiplatelet Agents.[8-10,14-17,20-24,31]

NNRTI	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Clinical Management
Efavirenz Inducer of 3A4 (moderate) Inhibitor of CYP2C9 and 2C19 (both moderate) Inducer of 2B6 and UGT1A1 (weak)	Possible ↓ effect of clopidogrel as a result of ↓ clopidogrel bioactivation by inhibition of CYP2C19/2C9	Possible ↓ AUC of active metabolite as a result of induction of CYP3A4 and glucuronidation; unlikely to be clinically relevant	Possible ↓ AUC of ticagrelor through induction of CYP3A4 and glucuronidation; unlikely to be clinically relevant	Suggest use of prasugrel or ticagrelor
Nevirapine Inducer of CYP3A4, CYP2B6 (both strong)	No expected effect	Possible ↓ AUC of active metabolite as a result of induction of CYP3A4; unlikely to be clinically relevant	Possible ↓ AUC of ticagrelor as a result of induction of CYP3A4 metabolism; unlikely to be clinically relevant	Suggest use of clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor
Etravirine Inducer of CYP3A4 (moderate) Inhibitor of CYP2C19 (moderate), CYP2C9 (weak), Pgp (weak)	Possible ↓ effect of clopidogrel as a result of ↓ clopidogrel bioactivation by inhibition of CYP2C19/2C9	Possible ↓ AUC of active metabolite as a result of induction of CYP3A4; unlikely to be clinically relevant	Possible ↓ clinical effect as a result of induction of CYP3A4 metabolism; unlikely to be clinically relevant	Suggest use of prasugrel or ticagrelor
Rilpivirine Inducer of CYP3A4 (weak), CYP2C19 (moderate), CYP1A2, 2B6 (weak)	Unlikely to be clinically relevant	No expected effect	No expected effect	Suggest use of clopidogrel, prasugrel, or ticagrelor

Abbreviations: NNRTIs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; CYP450, cytochrome P-450; AUC, area under the concentration time curve; Pgp, P-glycoprotein.

DONDE BUSCAR INFORMACIÓN SOBRE INTERACCIONES.

- http://www.interaccionesVIH.com
- http://www.hiv-druginteractions.org (Liverpool HIV Pharmacology Group).
- http://www.hivmedicationguide.com
- http://www.hivinsite.com/insite?page=ar-00-02
- http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html
- http://www.medscape.com/druginfo/druginterchecker
- Nueva: ACTG Drug Interactions Database (Univ Buffalo) http://tdm.pharm.buffalo.edu/home/di_search/

LIMITACIONES EN LA INFORMACIÓN

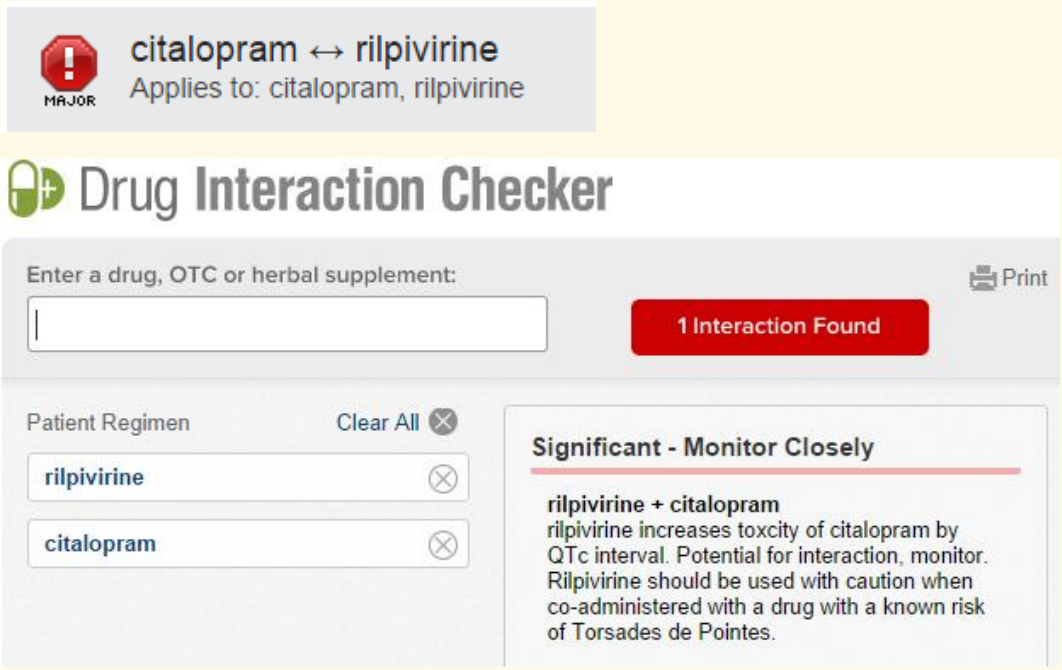
- No se encuentra la interacción buscada.
- Polifarmacia (más de 2 fármacos involucrados)
- A veces, información poco precisa
- Ocasionalmente, información contradictoria

/	These drugs should not be coadministered
/	Potential interaction – may require close monitoring, alteration of drug dosage or timing of administration
/	No clinically significant interaction expected
/	There are no clear data, actual or theoretical, to indicate whether an interaction will occur
n/a	Data not available

Antifungals	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Ritonavir	Efavirenz	Etravirine	Nevirapine	Rilpivirine	Elvitegravir/cobicistat
Voriconazole	■	■	■	●	■	■	■	■	■

Antiretroviral (ARV)	Dose of ARV	Dose of Voriconazole	Effect on ARV Levels	Effect on Voriconazole Levels	Potential Clinical Effects	Mechanism of Interaction	Management
Atazanavir[515] (ATV)(Reyataz)	-	200 mg PO Q12H	-	Voriconazole AUC: decreased 39%	Decreased voriconazole effects	Possible induction of CYP450 by ritonavir	Do not coadminister
Darunavir[161] (DRV)(Prezista)	-	-	-	Decreased voriconazole levels	Decreased voriconazole effects	Possible induction of CYP450 by ritonavir	Do not coadminister
Efavirenz[376] (EFV)(Sustiva)	300 mg QHS x 7 days	400 mg Q12H on days 2-7	Efavirenz AUC: increased 17%; Cmax: no significant change	Voriconazole Cmax: increased 23%	-	-	No dose adjustment necessary
Efavirenz[376] (EFV)(Sustiva)	300 mg QHS x 7 days	300 mg Q12H on days 2-7	No significant change	Voriconazole AUC: decreased 55%; Cmax: decreased 36% (compared to voriconazole 200 mg BID)	Decreased voriconazole effects	Induction of CYP450 3A4 by efavirenz	Do not coadminister at standard doses; increase voriconazole to 400 mg Q12H and decrease efavirenz to 300 mg QHS
Efavirenz[376, 90, 379] (EFV)(Sustiva)	400 mg QD x 9 days	400 mg PO Q12H on day 1, then 200 mg Q12H on days 2-8	Efavrenz AUC: increased 44%; Cmax: increased 38%	Voriconazole AUC: decreased 77%; Cmax: decreased 61%	Increased efavirenz effects and decreased voriconazole effects	Inhibition of CYP450 3A4 by voriconazole and induction of CYP450 3A4 by efavirenz	Do not coadminister at standard doses; increase voriconazole to 400 mg Q12H and decrease efavirenz to 300 mg QHS

Ejemplo información contradictoria



Antidepressants	Rilpivirine
Citalopram	◆
Duloxetine	◆
Escitalopram	◆
Fluoxetine	◆
Mirtazapine	◆
Paroxetine	◆
Sertraline	◆
Trazodone	◆
Venlafaxine	◆

ABORDAJE DE INTERACCIONES

- Realizar historia clínica minuciosa de interacciones (50% de los fármacos no está registrados en historia clínica, uso ocasional, auto prescripción)
- Cuando existe polifarmacia, intentar TAR sin interacciones.
- Considerar fármacos alternativos (ej: Simvastatina contraindicada con IPs)
- Monitorizar toxicidad y efecto subterapeútico
- Considerar ajuste de dosis

CONCLUSIONES

- Las interacciones representan un desafío para el clínico
- La información disponible es limitada y en permanente cambio
- El manejo adecuado requiere familiarizarse con las fuentes de información disponible
- La búsqueda rigurosa de información, y el buen juicio clínico permite encontrar respuestas para la mayoría de los problemas