

**Actualización de VIH. Aspectos relevantes para Atención Primaria. IV Jornada
Barcelona, 11 Noviembre 2016**

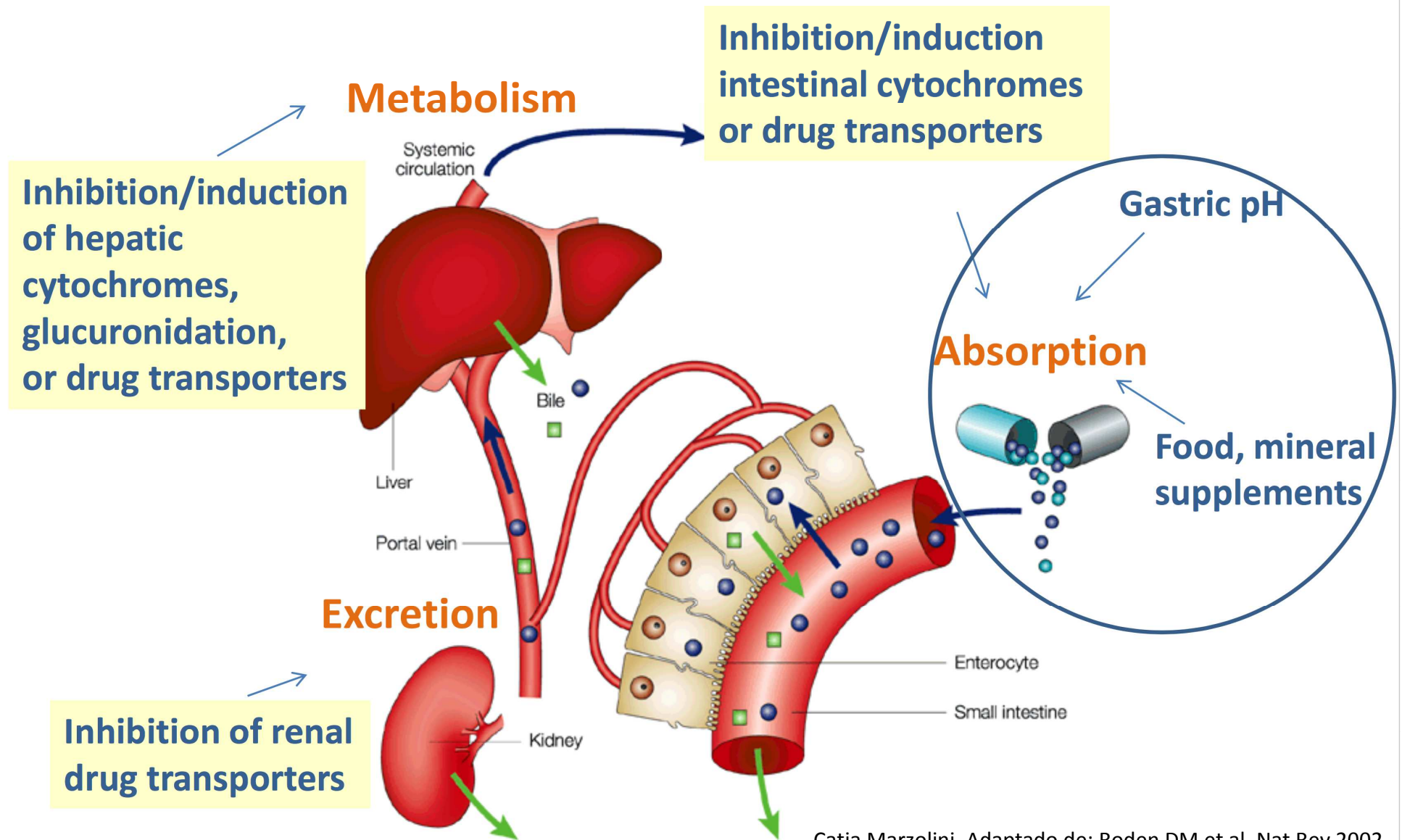
Interacciones Medicamentosas en Pacientes con Infección por VIH

**Dr. Esteve Ribera
Servei de Malalties Infeccioses
Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Barcelona**

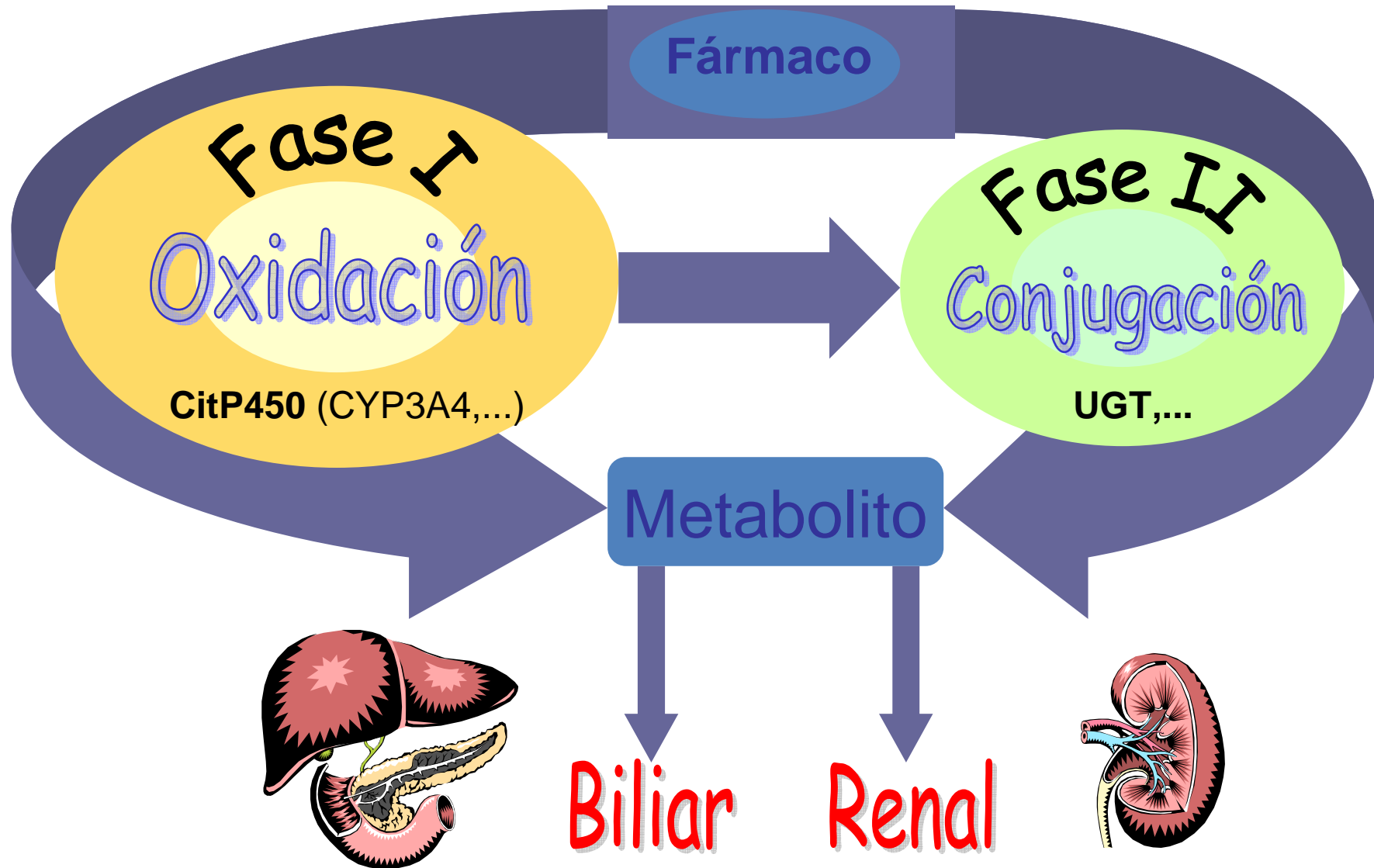
Interacciones PK en VIH

- **Los fármacos son sustratos, inhibidores y/o inductores de algunos enzimas metabólicos y transportadores.**
 - **Interacciones ARV-ARV.**
 - **Interacciones con medicaciones concomitantes.**
- **Aumento de la longevidad de los pacientes y de las comorbilidades con las correspondientes comedificaciones.**

Factores que afectan la concentración en lugar de acción: Absorción, Distribución, Metabolismo, Eliminación

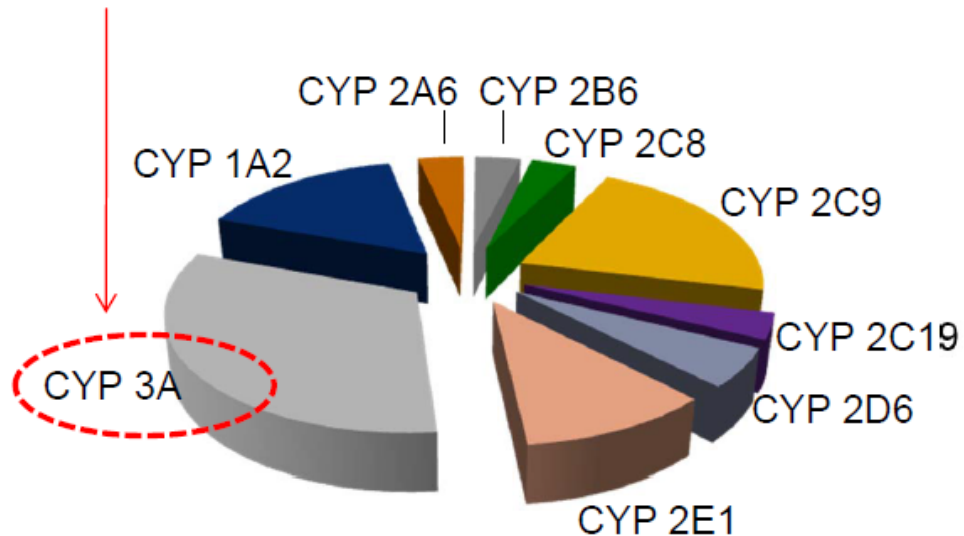


Metabolismo y eliminación de los fármacos



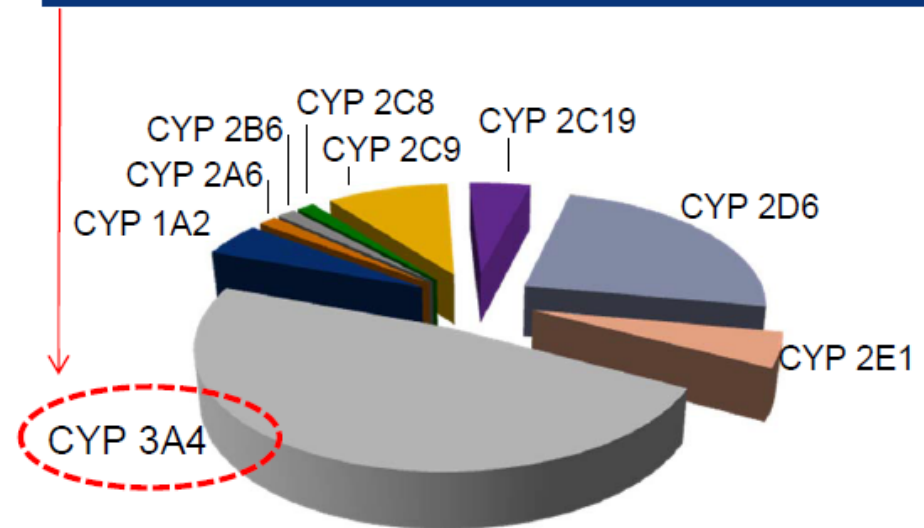
Citocromo P450: Isozimas

CYP 3A is the most abundant CYP isozyme



Proportion of total CYP enzymes present in human liver

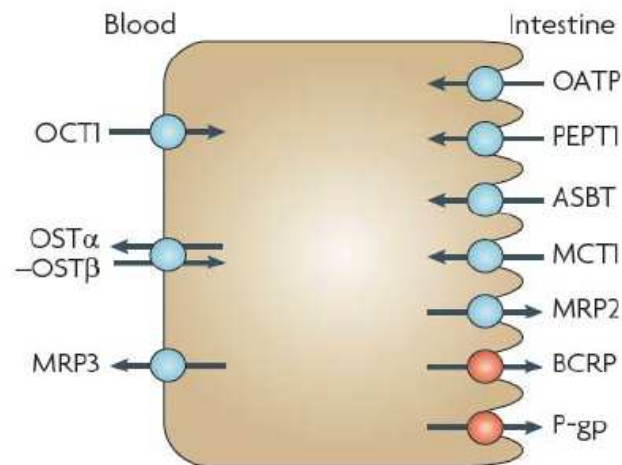
CYP 3A 4 involved in the metabolism of majority of drugs



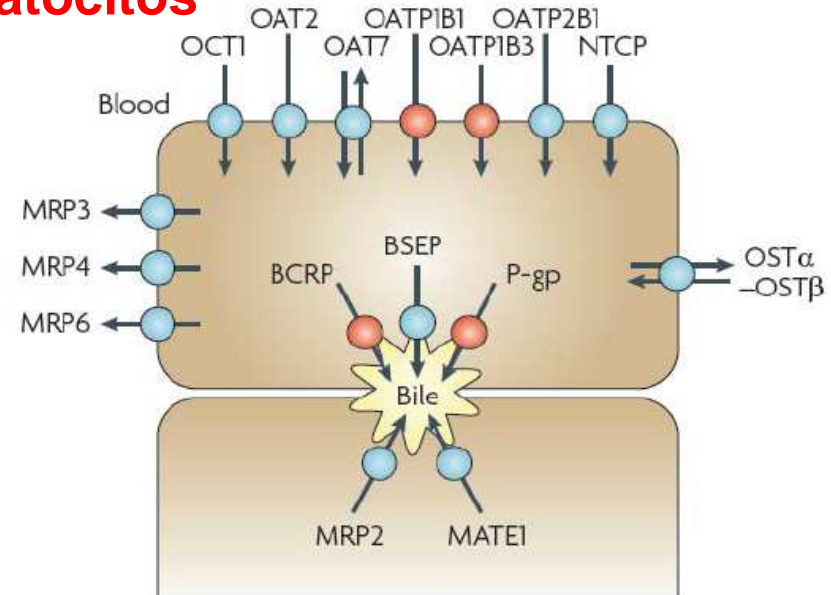
Proportion of drugs that are substrates for major CYP enzymes

Complejidad de los transportadores

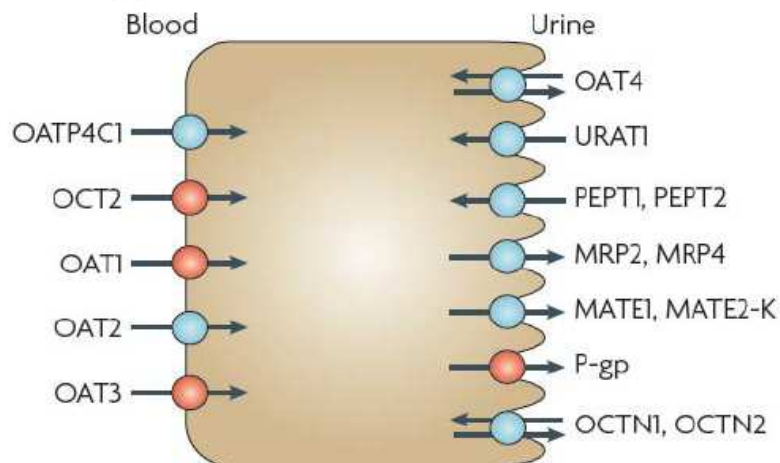
Epitelio intestinal



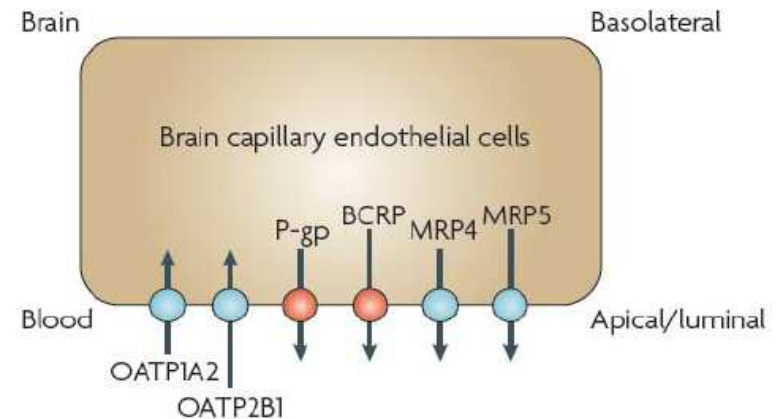
Hepatocitos



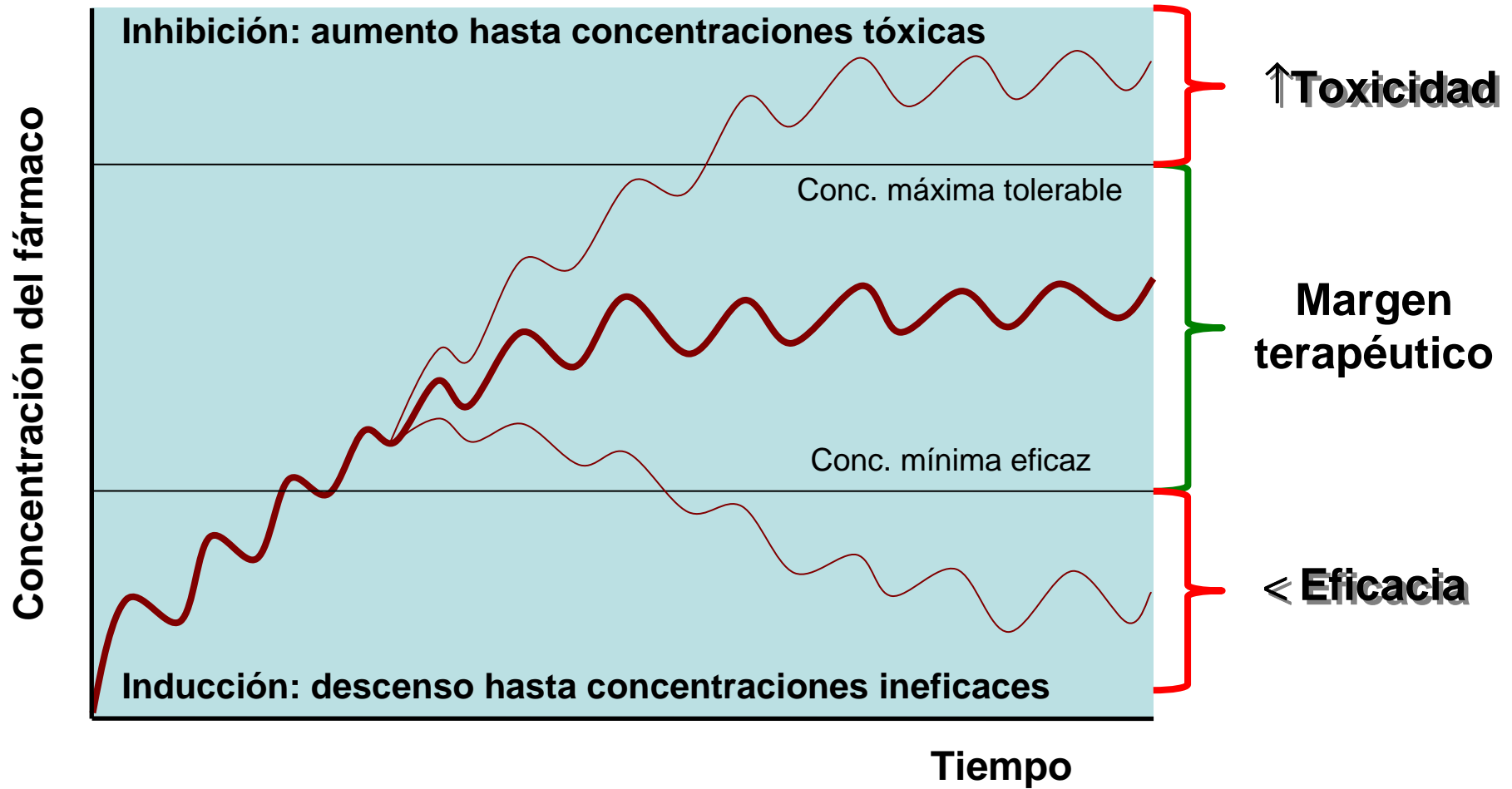
Túbulos proximales (riñón)



Barrera hematoencefálica

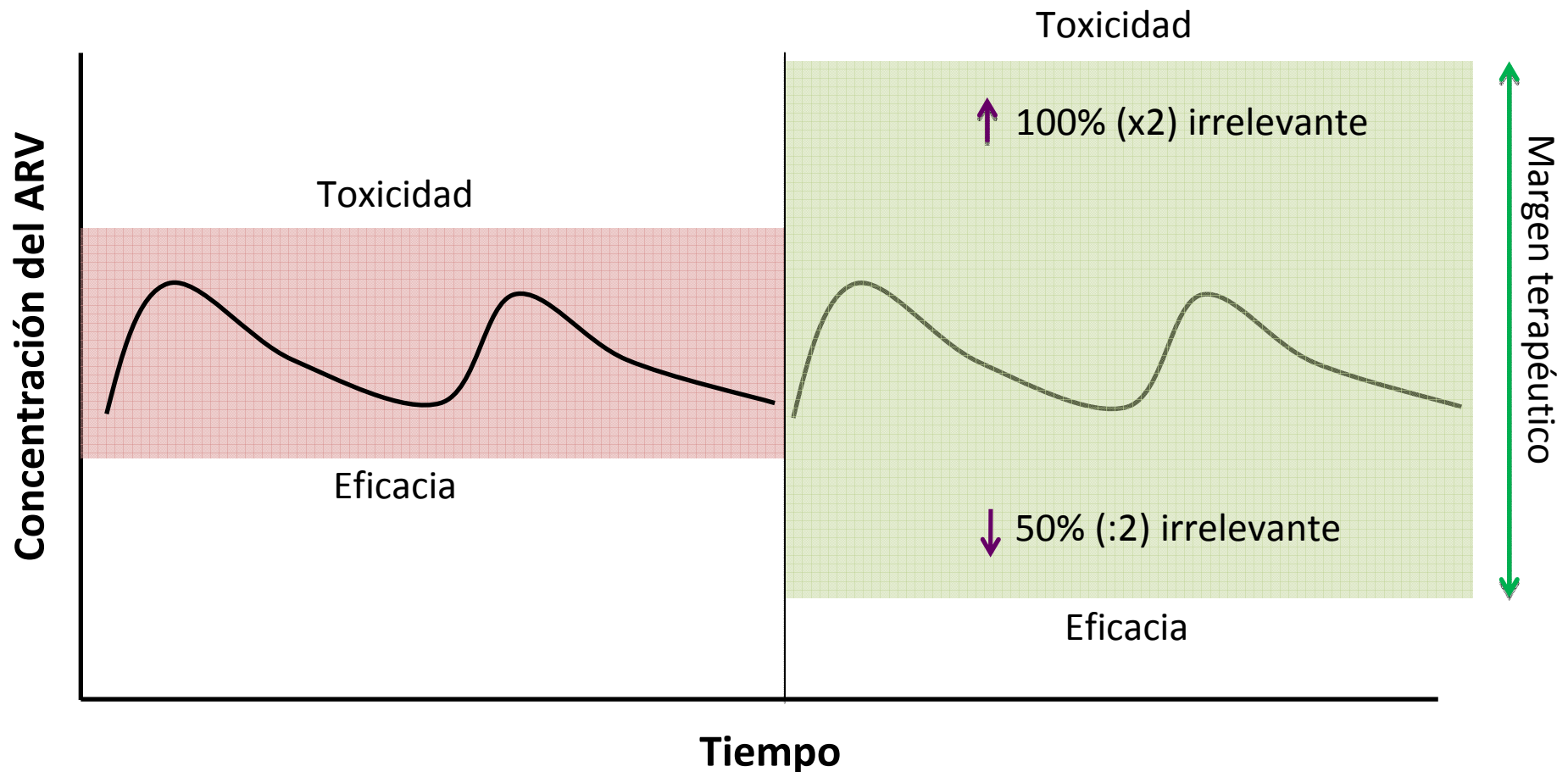


Interacciones relevantes a nivel del metabolismo



Estrecho margen terapéutico

Elevado margen terapéutico



Consultar las posibles interacciones en webs actualizadas

- Universidad de Liverpool: www.hiv-druginteractions.org
- Universidad de Liverpool: www.hep-druginteractions.org
- Hospital Clinic: www.interaccionesvih.com
- EACS guidelines Oct-2016:
www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf
- Moltó J. Guía de Interacciones, disponible en www.flcida.org

Potencial de interacciones de los ARV

● ITIAN → ESCASO

- Eliminación renal, con o sin conjugación previa

● ITINN → IMPORTANTE

- Todos se metabolizan: sustratos del CYP
- **Inductores** (CYP, Gp-P, UDPGT). Inhiben algún isozima del CYP

● IP/rtv o cobinavir → MUY IMPORTANTE

- **Todos se metabolizan**: sustratos del CYP
- Inhibidores potentes del CYP. Variable Gp-P y UDPGT).

● Inhibidores de CCR5 (maraviroc) → ESCASO

- Metabolismo: sustrato CYP. No inductor, ni inhibidor

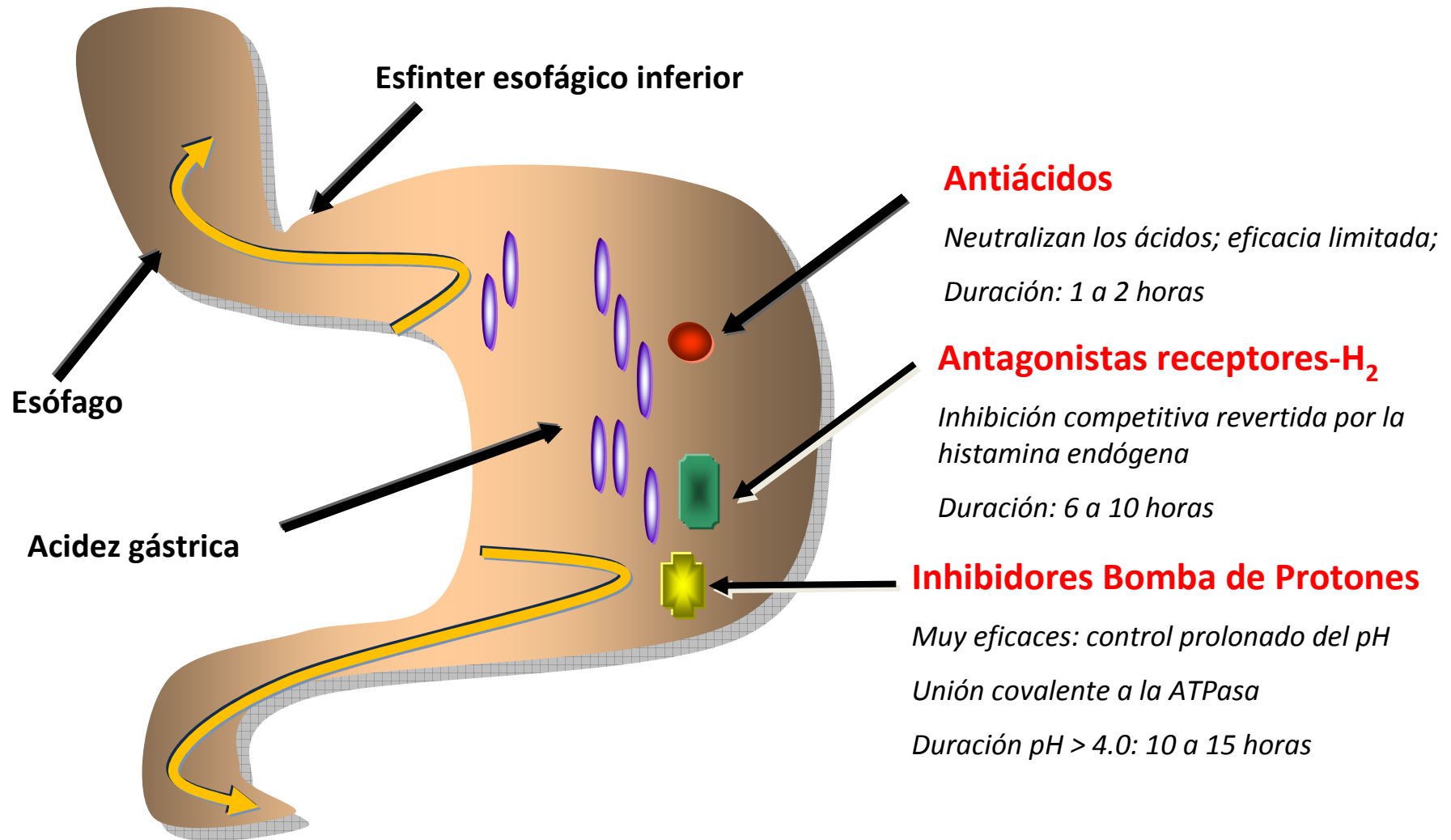
● Inhibidores integrasa → ESCASO (salvo EGV/cobinavir)

- Metabolismo: sustrato de UGT. No inductor, ni inhibidor

Interacciones importantes para Atención Primaria

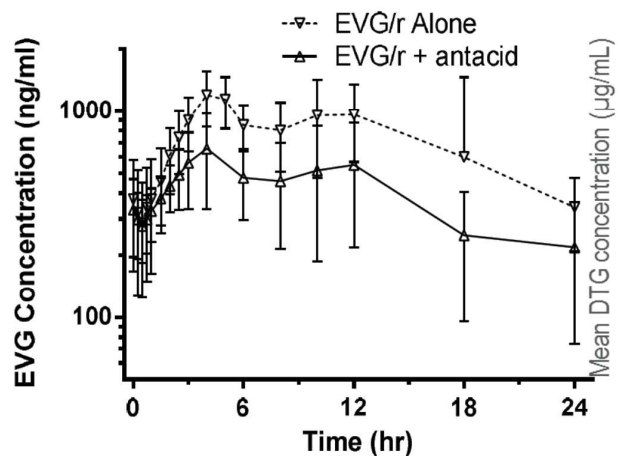
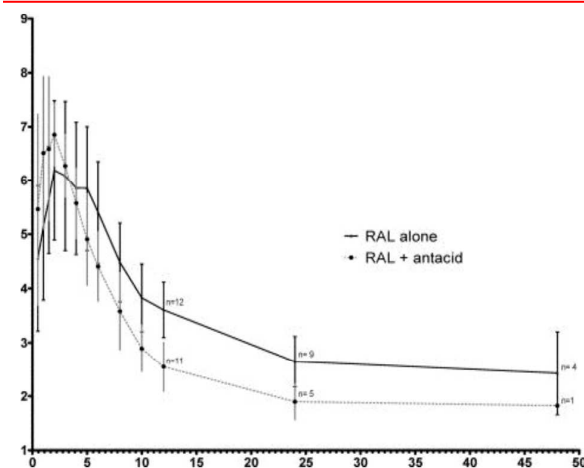
- **Fármacos que disminuyen la acidez gástrica**
- **Estatinas (esp. simvastatina)**
- **Antidiabéticos orales**
- **Derivados ergóticos (migraña)**
- **Corticoides inhalados**
- **Metadona**
- **Inductores potentes (anticomiales, rifampicina, Hierba de San Juan)**

ARV – Fármacos que disminuyen la acidez gástrica

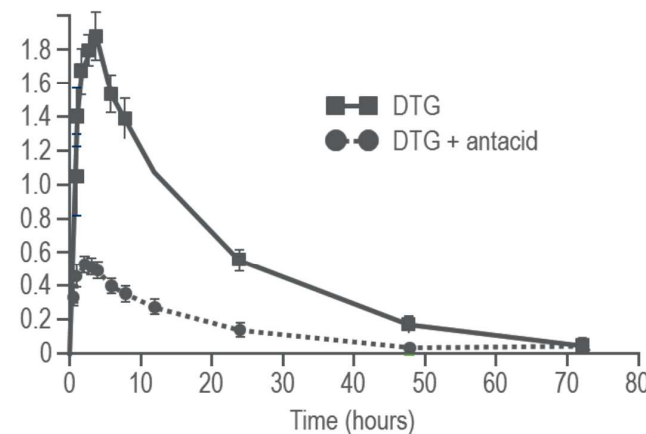


ARV – Fármacos que disminuyen la acidez gástrica

Non-ARV drugs	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
antacids	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D
PPIs	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E
H2 blockers	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E



Integrase inhibitors +/- antacid



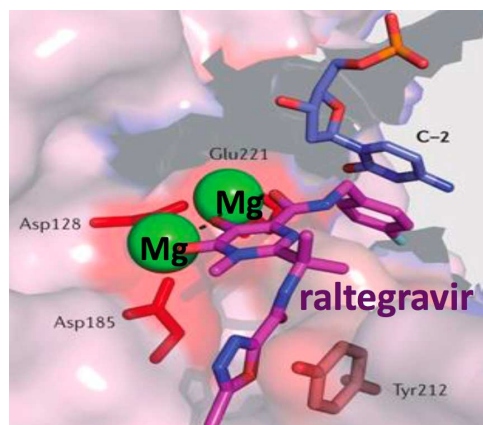
Antiácidos



Separar administración de los inhibidores de la Integrasa: InhInt 2 h antes o 6 h después

ARV – Fármacos que disminuyen la acidez gástrica

Non-ARV drugs	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
antacids	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D
PPIs	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E
H2 blockers	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E



Antiácidos y suplementos

dolutegravir

Antiácidos (Maalox)

DTG: AUC ↓74%, C_{max} ↓72%, C_{min} ↓74%

Calcio

DTG: AUC ↓39%, C_{max} ↓37%, C_{min} ↓39%

Hierro

DTG: AUC ↓54%, C_{max} ↓57%, C_{min} ↓56%

Multivitamínicos

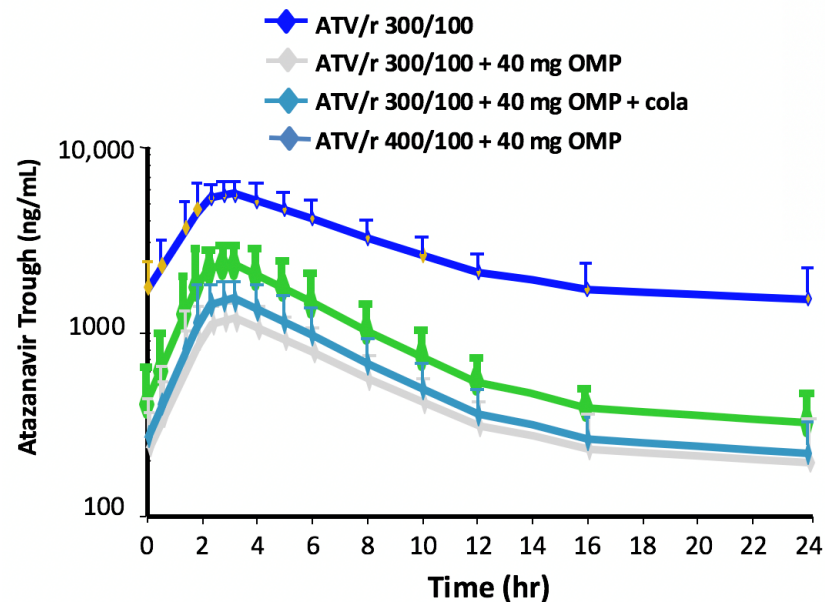
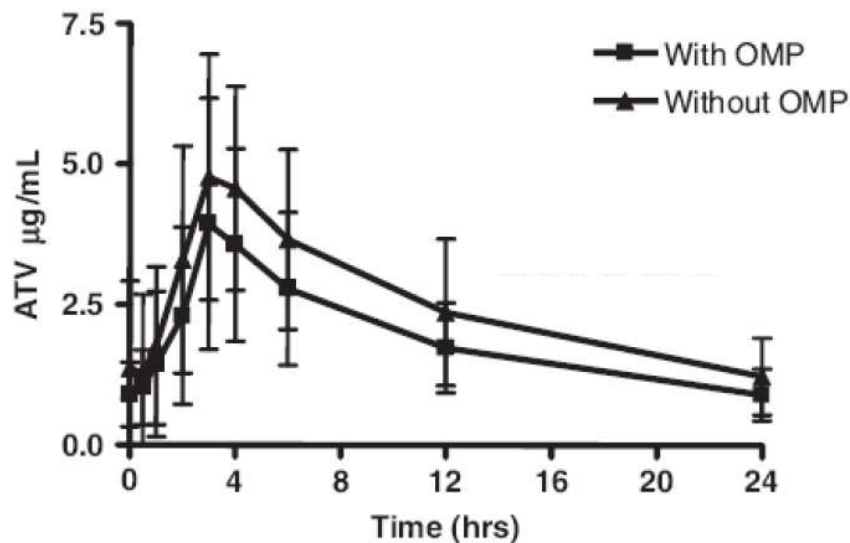
DTG: AUC ↓33%, C_{max} ↓35%, C_{min} ↓32%

● Antiácidos con Al, Mg, Ca, Fe o multivitamínicos



Separar administración de los inhibidores de la Integrasa:
InhInt 2 h antes o 6 h después

Efecto de Omeprazol sobre Atazanavir/r

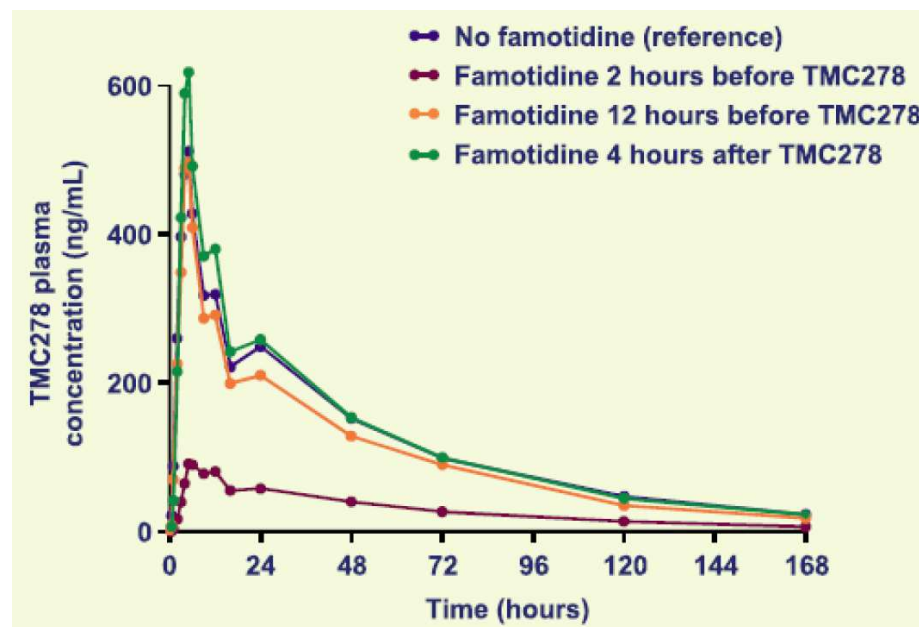
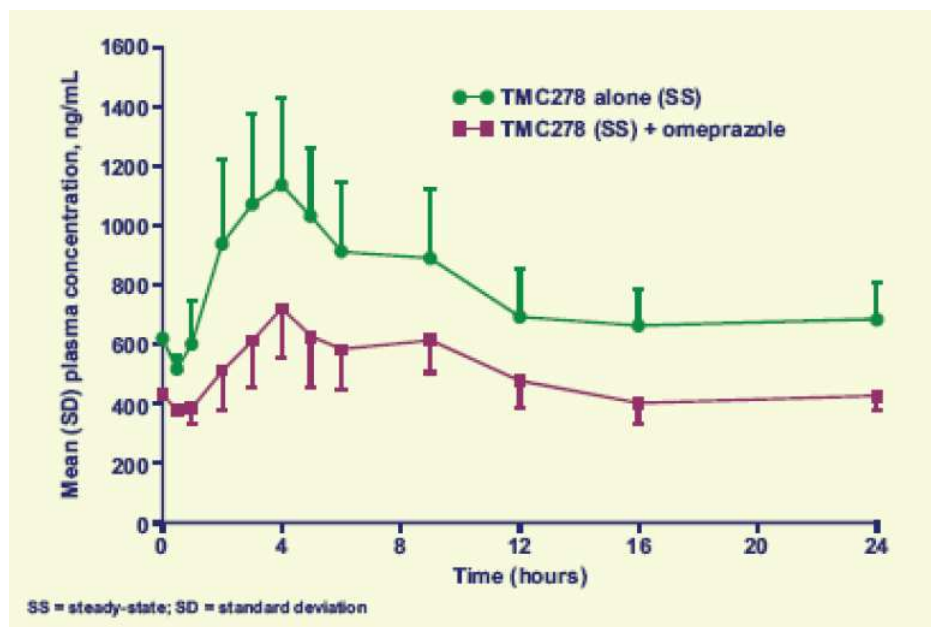


ATV/r 300/100 qd morning +
OMP 20 mg evening
Reduced ATV AUC by 27%

ATV/r 300/100 mg qd + OMP 40 mg
reduced ATV AUC by 76%
(CROI 2005, #658)

- Evitar ATV/r o c + omeprazol. Mejor famotidina con 12 horas de intervalo.
- Puede coadministrarse a dosis máxima de OME de 20 mg/d con 12 h de intervalo.

Efecto de Omeprazol/Famotidina sobre Rilpivirina



RPV + OMP 20 mg
Reduced RPV AUV by 40%

contraindicado

RPV + Famotidina

Administrar famotidina QD
12 h antes o 4 horas después
que RPV

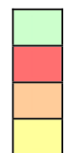
Interacciones importantes para Atención Primaria

- Fármacos que disminuyen la acidez gástrica
- **Estatinas (esp. simvastatina)**
- Antidiabéticos orales
- Derivados ergóticos (migraña)
- Corticoides inhalados
- Metadona
- Inductores potentes (anticomiales, rifampicina, Hierba de San Juan)

ARV – Hipolipemiantes

		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	E/C/F/TAF	E/C/F/TDF	
Statins	Atorvastatin	↑	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Fluvastatin	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Lovastatin	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Pravastatin	↔	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
	Rosuvastatin	↑213%	↑48%	↑107%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ 38%	↑ 38%
	Simvastatin	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑
Fibrates	Bezafibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Clofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↔	↔	↑↑
	Fenofibrate	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Gemfibrozil	↓	↓	↓41%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ezetimibe	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Colour Legend



No clinically significant interaction expected.

These drugs should not be coadministered.

Potential interaction which may require a dosage adjustment or close monitoring.

Potential interaction predicted to be of weak intensity (<2 fold ↑AUC or <50% ↓AUC). No *a priori* dosage adjustment is recommended.

↑ Potential increased exposure of the lipid-lowering drug

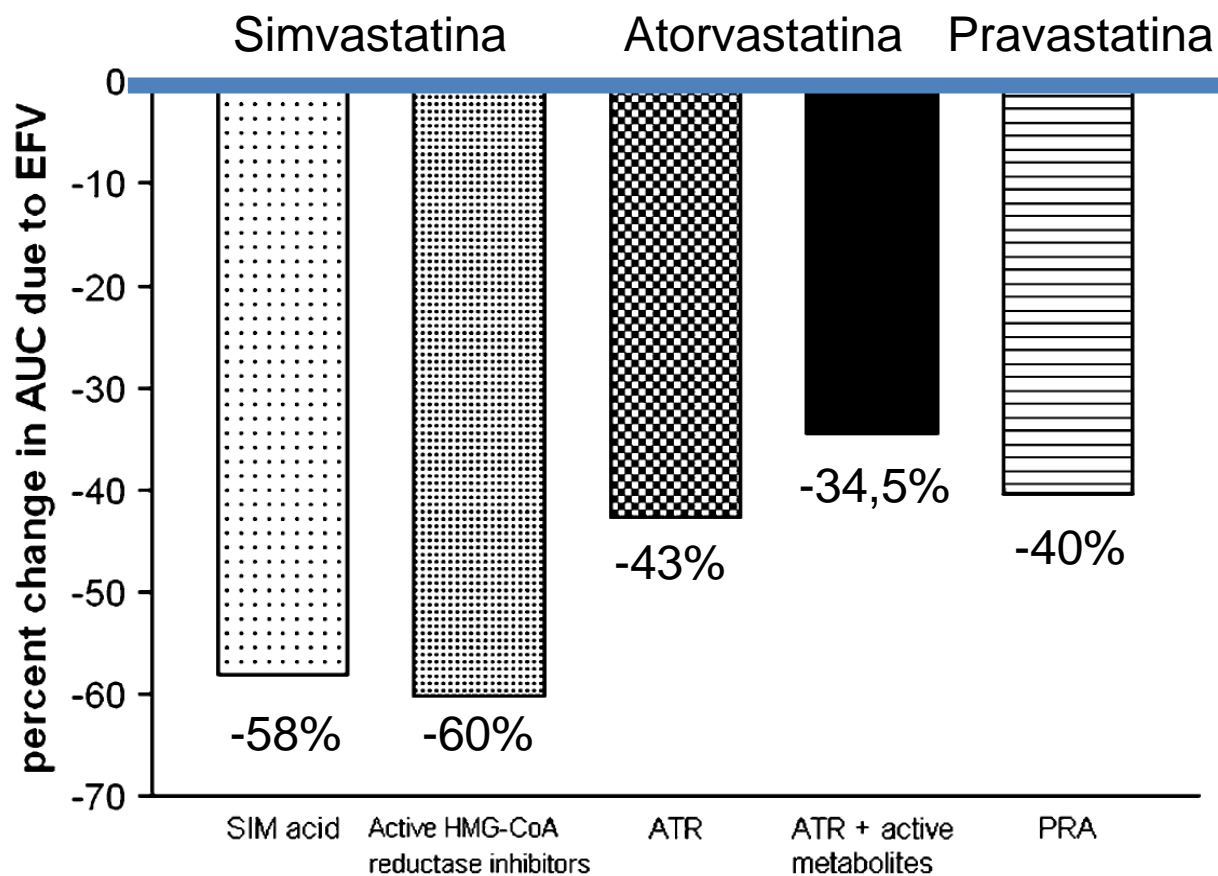
↓ Potential decreased exposure of the lipid-lowering drug

↔ No significant effect

↑↑ Potential increased exposure of HIV drug

↓↓ Potential decreased exposure of HIV drug

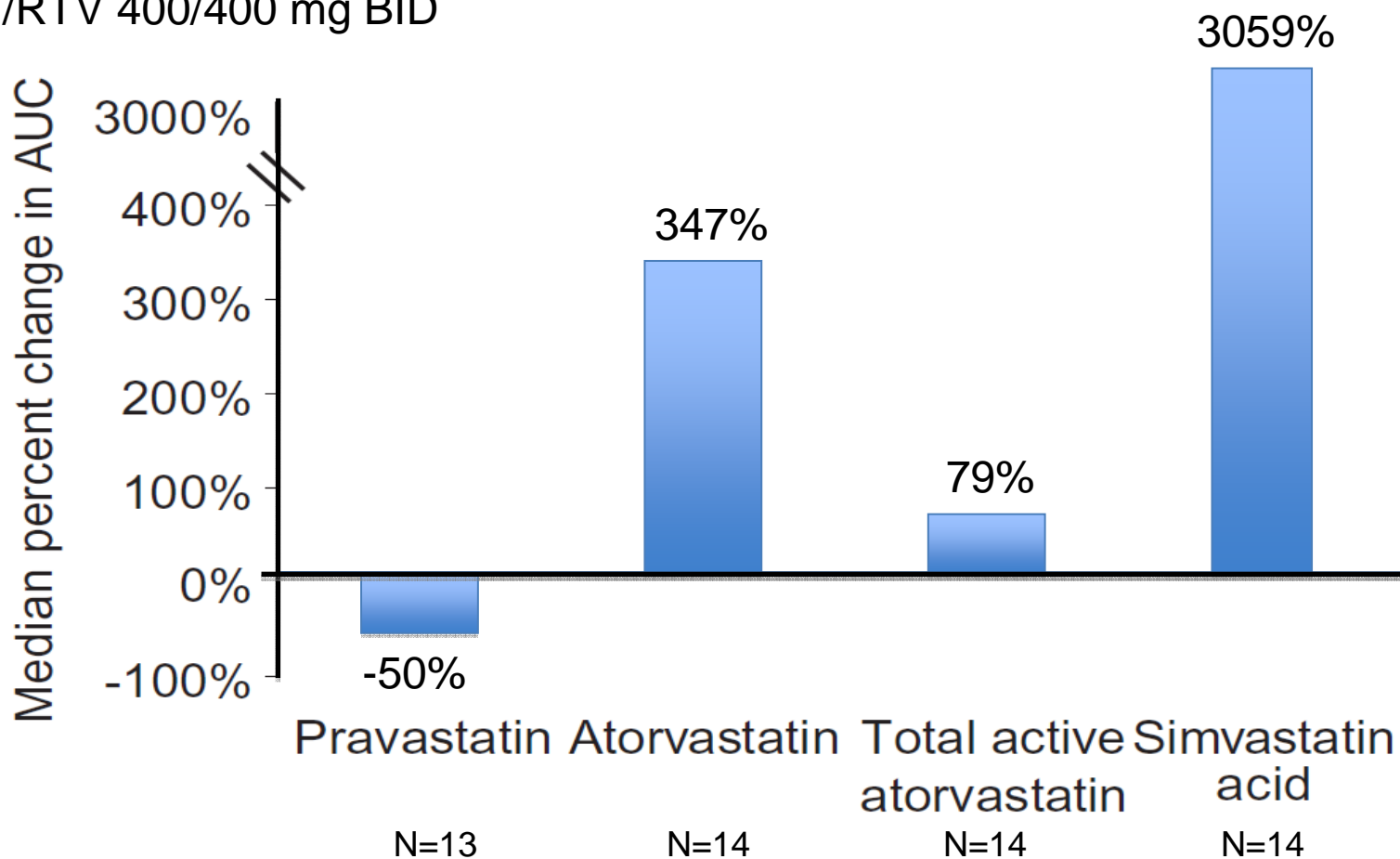
ACTG 5108: Efecto de Efavirenz en AUC_{24h} de simvastatina, atorvastatina y pravastatina



● Menor eficacia hipolipemiante de las estatinas asociadas a EFV, NVP o ETR

ACTG A5047: Interacciones PK entre IP/r y estatinas

SQV/RTV 400/400 mg BID



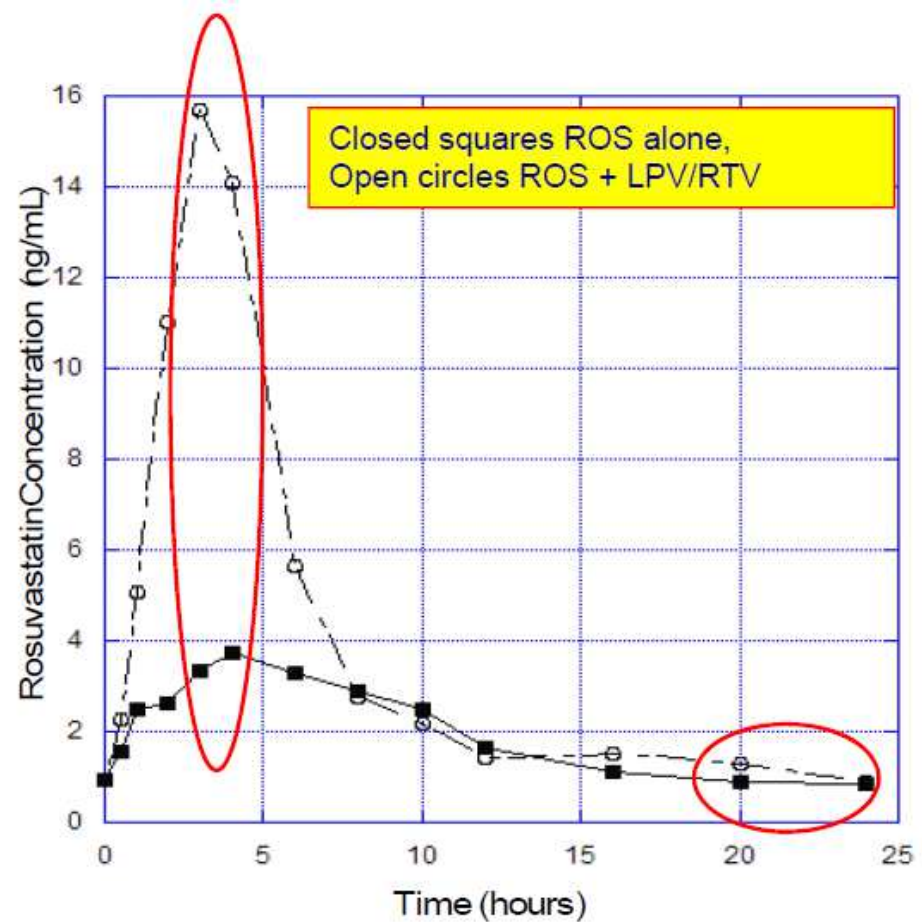
● **Posible toxicidad grave (rabdomiolisis) al asociar simvastatina e IP/r**

Rosuvastatina – Inhibidores de la Proteasa (LPV/r)

- In 15 healthy volunteers receiving ROS, 20 mg/d, LPV/r caused a:
 - 4.7-fold increase in ROS C_{max},
 - 2.1-fold increase in ROS AUC;
 - C_{min} unchanged

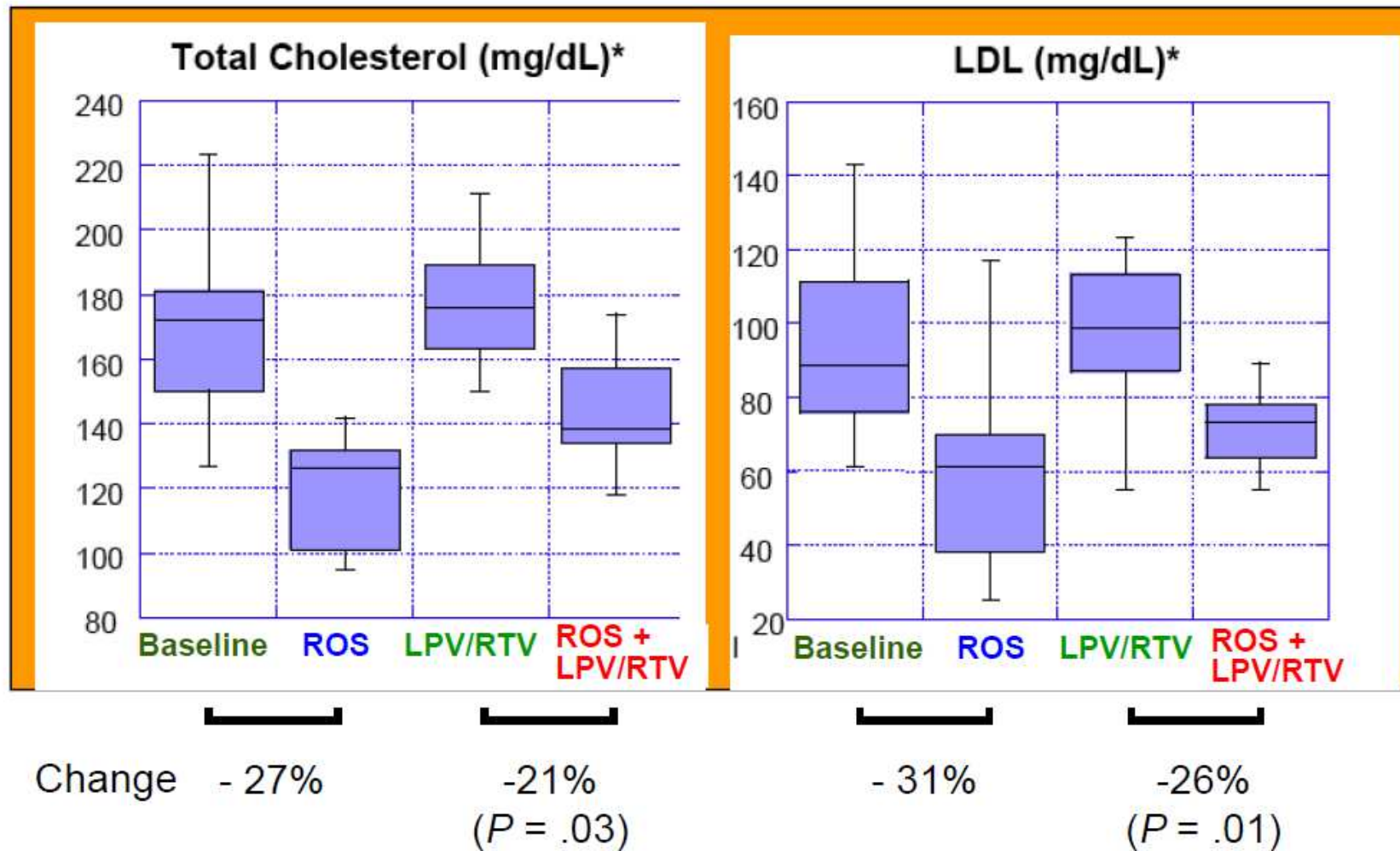
RTV y Cobicistat inhiben la recaptación hepática de rosuvastatina:

- ↑Conc entraciones plasmáticas.
- ↓ Eficacia (↓Conc intrahepáticas)



➤ adverse effects such as myalgias, rhabdomyolysis, elevated creatinine phosphokinase (CPK) (2 patients), and hepatic dysfunction

Rosuvastatina – LPV/r: ↓ el efecto de la estatina



Recomendaciones Hipolipemiantes + ARV

Estatina + ARV potenciados (ATV, DRV, LPV, EGV)

- **Simvastatina** absolutamente contraindicada.
- **Atorvastatina**: empezar con dosis bajas y aumento progresivo. Dosis máxima 40 mg/d. Atorv + ezetimibe OK.
- Rosuvastatina compleja
- Pitavastatina: no interacciones (precio!!!)

Estatina + No Nucleósidos (EFV, NVP, ETR)

- **Simvastatina**: ↓↓ [SIM] (EFV 68%).
- **Atorvastatina**: ↓ [SIM] (EFV 43%).
- Rosuvastatina y pitavastatina no interacciones (precio!!!)

Estatina + RAL, DTG, RPV

- No interacciones

Interacciones importantes para Atención Primaria

- Fármacos que disminuyen la acidez gástrica
- Estatinas (esp. simvastatina)
- **Antidiabéticos orales**
- Derivados ergóticos (migraña)
- Corticoides inhalados
- Metadona
- Inductores potentes (anticomiales, rifampicina, Hierba de San Juan)

ARV – Antidiabéticos orales

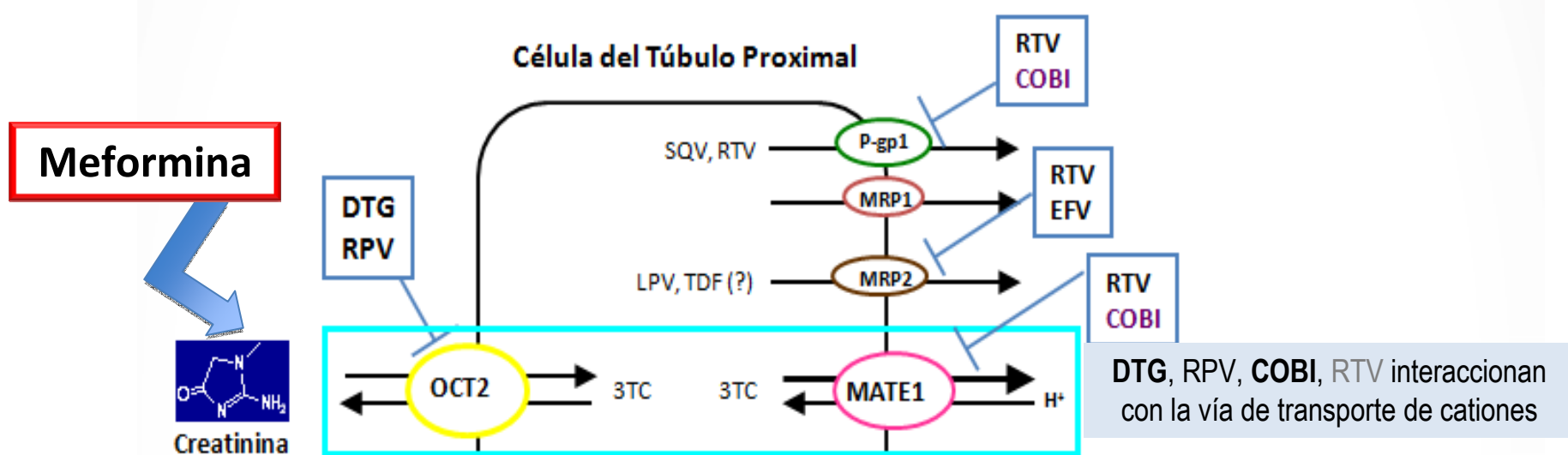
		ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	E/C/F/TAF	E/C/F/TDF		
SU	Glibenclamide	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	
	Gliclazide	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓	
	Glipizide	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓	
	Tolbutamide	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓	↓	
BIG	Metformin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a
TZD	Pioglitazone	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	
	Rosiglitazone	↔	↓	↔	↔	↓?	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
MEG	Nateglinide	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓	↑↓	
	Repaglinide	↑	↑	↑	↑↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	
GLP-1	Exenatide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	Liraglutide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
DPP-4	Linagliptin	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	
	Saxagliptin	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	
	Sitagliptin	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	
	Vildagliptin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Colour Legend

- No clinically significant interaction expected.
- These drugs should not be coadministered.
- Potential interaction which may require a dosage adjustment or close monitoring.
- Potential interaction predicted to be of weak intensity (<2 fold ↑AUC or <50% ↓AUC). No *a priori* dosage adjustment is recommended.

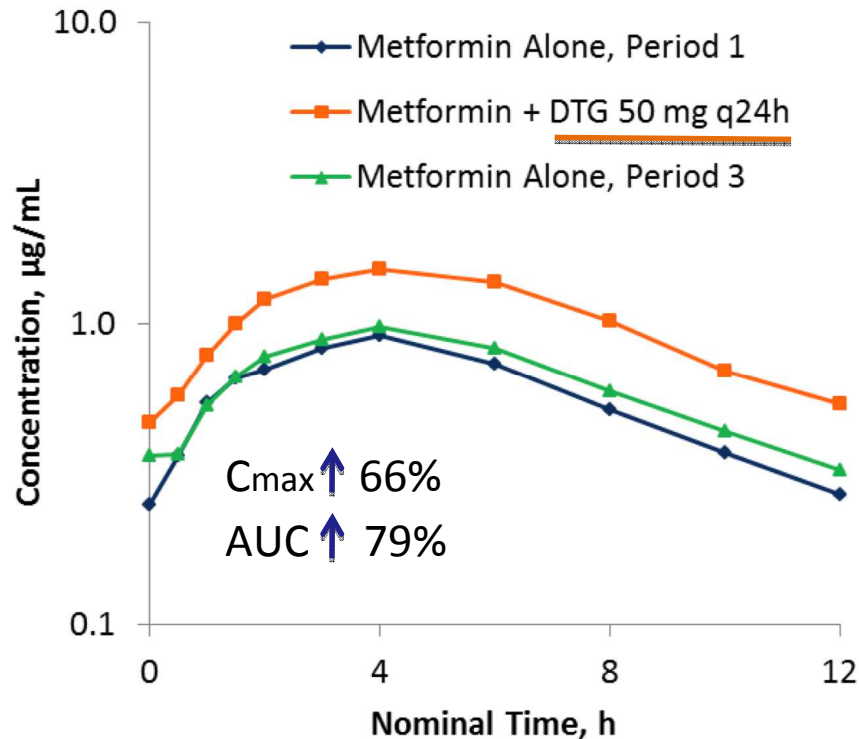
ARV – Metformina (Biguanidas)

	EFV	ETR	RPV	ATV/r DRV/r	ATV/c DRV/c	DTG	EVG/c	RAL
Metformina			↑		↑	↑	↑	



- Metformina se elimina inalterada por orina (vía OCT2 y MATE1).

Interacción de DTG con metformina



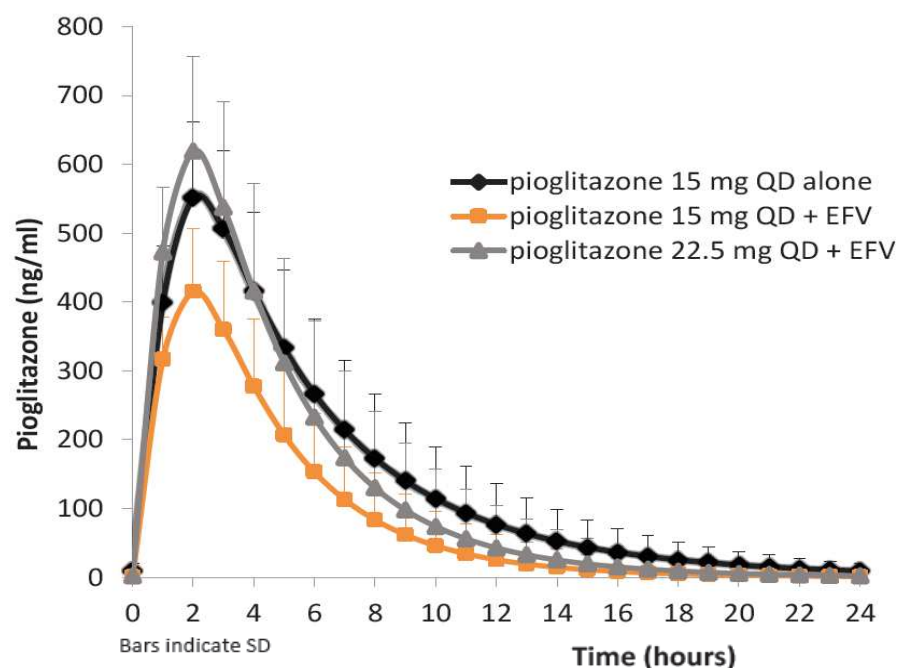
- 41 sujetos con diabetes tipo 2 y tratamiento con metformina recibieron DTG durante el desarrollo clínico.
- La proporción de alteraciones GI en sujetos recibiendo DTG y metformina fue similar a la de los sujetos que recibieron DTG sin metformina (46%; 19/41 vs 46%; 567/1222).
- No hubo casos de acidosis láctica o hipoglucemia en los sujetos que recibieron DTG y metformina

- Cuando se administre conjuntamente metformina con DTG, podría requerirse un ajuste de dosis:
 - En un paciente con DTG sin metformina, el inicio de metformina deber hacerse de forma similar a cualquier otro paciente, empezando con dosis bajas y aumento gradual hasta conseguir el control glucémico, minimizando los síntomas gastrointestinales.
 - Cuando se inicie o se discontinue DTG en un paciente con metformina, podría ser necesario un ajuste de dosis de metformina para mantener el control glucémico óptimo y/o minimizar los síntomas gastrointestinales.

ARV – Pioglitazona (Tiaziolindionas)

	EFV	ETR	RPV	ATV/r-c	DRV/r-c	DTG	EVG/c	RAL
Pioglitazona	↑	↓		↑	↑		↑	

- Metabolismo ppal CYP2C8 (EFV inhibidor), menos por 3A4, 1A2 y 2C9 (EFV inductor).



PIO 15 vs PIO 15 + EFV

AUC ↓ 41%, C_{max} ↓ 25%

PIO 15 vs PIO 22,5 + EFV

AUC = , C_{max} ↑ 12%

- **EFV reduce la exposición a PIO.**

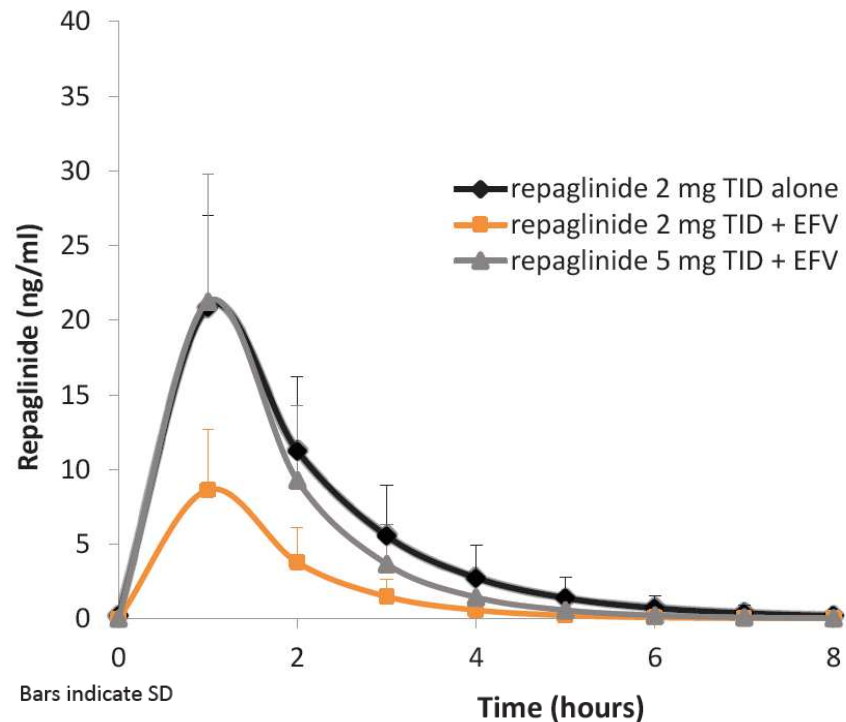
- **↑ dosis de PIO de 15 a 22,5 mg QD compensa la inducción de EFV**

ARV – Glinidas (o Meglitinidas)

	EFV	ETR	RPV	ATV/r-c	DRV/r-c	DTG	EVG/c	RAL
Nateglinida ¹								
Repaglinida ²	↑↓?	?		↑	↑		↑	

Repaglinida

- Metabolismo por CYP2C8 (EFV inhibidor) y CYP3A4 (EFV inductor)



REP 2 vs REP 2 + EFV
 AUC ↓ 64%, C_{max} ↓ 60%

REP 2 vs REP 5 + EFV
 AUC y C_{max} =

- EFV reduce la exposición a REP.
- ↑ dosis de REP de 2 a 5 mg TID compensa la inducción de EFV

¹ Starlix®; ² Novonorm®, Enyglid®.

ARV – Antidiabéticos orales

	EFV	ETR	RPV	ATV/r DRV/r	ATV/c DRV/c	DTG	EVG/c	RAL
Metformina			↑		↑	↑	↑	
Pioglitazona	↑?	↓		↑	↑		↑	
Sulfonilureas ¹	↑	↑		↓?			↓??	
Glinidas	↑↓?	?		↑	↑		↑	
Gliptinas ²	↓	↓		↑	↑		↑	
Gliflozinas ³								

TAR de menos a más interacciones:

1. Raltegravir
2. Rilpivirina, Dolutegravir
3. Etravirina, Efavirenz
4. ARV potenciados

ITIAN (no interacciones):

- ABC/3TC
- TDF/FTC (Ojo función renal y diabetes)
- TAF/FTC

Interacciones importantes para Atención Primaria

- Fármacos que disminuyen la acidez gástrica
- Estatinas (esp. simvastatina)
- Antidiabéticos orales
- **Derivados ergóticos (migraña)**
- Corticoides inhalados
- Metadona
- Inductores potentes (anticomiales, rifampicina, Hierba de San Juan)

ARV – ergóticos (migraña)

ergot derivatives

ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV
↑	↑	↑	↑	↑	↑
NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
↓	E	↔	↔	↑	↔

- Absolutamente contrindicados derivados ergóticos (migraña) con IP potenciados (RTV o COBI), con EVG/cobi, ni con EFV o ETR: toxicidad muy grave

Caso clínico HUVH

- Hombre de 34 años con infección por VIH.
- TAR: Stribild (EVG/cobi/FTC/TDF) 1 c/d.
- Buen control inmunoviroológico.
- Consulta de forma espontánea porque presenta 4 días de dolor en ambas pantorrillas (predominio derecho) al andar menos de 10 metros.
- Palidez y frialdad de ambos pies con leve cianosis en las puntas de los dedos. Ausencia de pulsos pedios.
- Ecodoppler: no tromboflebitis. No se capta señal pedia ni tibial posterior en ambos pies. Imagen de estenosis significativas a nivel de ambas arterias femorales superficiales.
- AngioTC: Disminución del calibre de los ejes arteriales en los territorios vasculares estudiados.
- Tras mucho reinterrogar al paciente, refiere haber tomado los días previos Hemicraneal[®] (Cafeína + Ergotamina tartrato + Paracetamol) por migraña.



Leg Ischemia in a Patient Receiving Ritonavir and Ergotamine

Montero A. et al; Ann Intern Med. 1999 Feb 16;130(4 Pt 1):329-30.

Ergotismo secundario a la asociación ergotamina-ritonavir.

A propósito de 3 casos

SANTIAGO ACLE, FEDERICO ROCA,
MARIELA VACAREZZA, ALFREDO ÁLVAREZ ROCHA

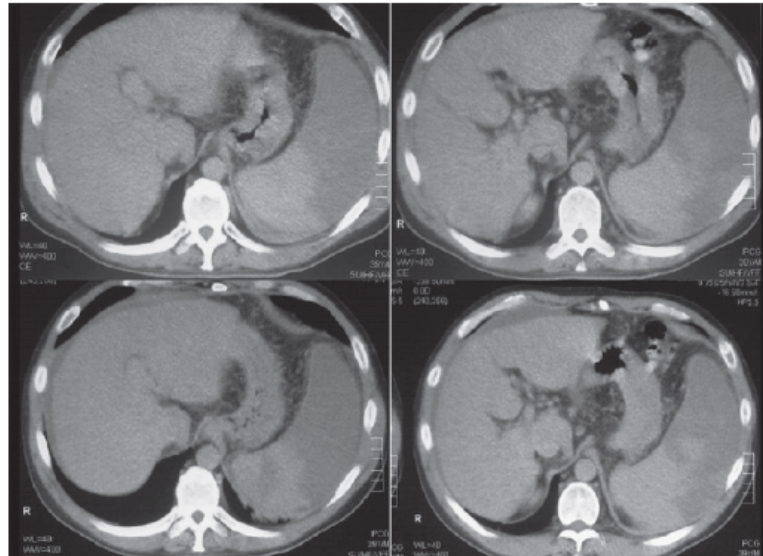
Rev Med Chile 2011; 139: 1597-1600

USE OF LOPINAVIR/RITONAVIR ASSOCIATED WITH ERGOTAMINE RESULTING IN FOOT AMPUTATION: BRIEF COMMUNICATION

Ferry, FR et al. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2014 May-Jun;56(3):265-6.

INFARTO ESPLÉNICO ¿ERGOTISMO INDUCIDO POR RITONAVIR?

MEDICINA (Buenos Aires) 2012; 72: 476-477



Human Immunodeficiency Virus Post-exposure Prophylaxis: Primum Non Nocere

Am J Med. 2015 Apr;128(4):e3-4



Interacciones importantes para Atención Primaria

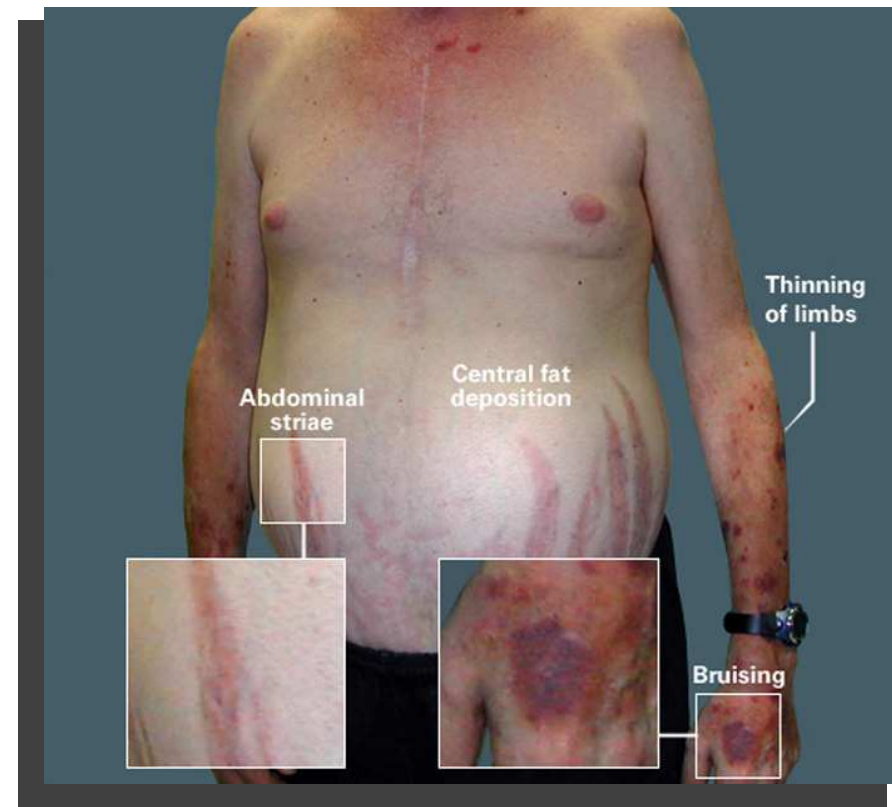
- Fármacos que disminuyen la acidez gástrica
- Estatinas (esp. simvastatina)
- Antidiabéticos orales
- Derivados ergóticos (migraña)
- **Corticoides inhalados**
- Metadona
- Inductores potentes (anticomiales, rifampicina, Hierba de San Juan)

ARV – fármacos inhalados patología respiratoria

	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
budesonide inhal.	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
fluticasone inhal.	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
beclometasone inhal.	↑ ^v	↑? ^v	↓11%	↑ ^v	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^v	↔
salmeterol inhal.	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔

Síndrome de Cushing inducido por fluticasona

- **Obesidad central con abdomen protuberante y extremidades delgadas. Cara de luna llena (redonda y roja). Jiba de búfalo.**
- **Aumento de peso (a veces pérdida de peso con gran astenia).**
- **Hirsutismo, acné, alopecia, estrias rojovinosas, hematomas por fragilidad capilar.**
- **Cefalea, dorsolumalgias, fatigabilidad, depresión, ansiedad, psicosis**
- **Crónico: osteoporosis, HTA, dislipemia, hipercoagulabilidad, intolerancia a la glucosa.**



ARV – fármacos inhalados patología respiratoria

	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
budesonide inhal.	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
fluticasone inhal.	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
beclometasone inhal.	↑ ^v	↑? ^v	↓11%	↑ ^v	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^v	↔
salmeterol inhal.	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔

Síndrome de Cushing inducido por fluticasona

- Fluticasona es el corticoide inhalado más potente (metabolismo CYP3A4)
- Budesonida es menos potente, pero también metabolizado por CYP3A4
- Beclometasona tiene escaso metabolismo vía CYP3A4 y no se han descrito alt. significativas del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal al asociarse a ritonavir.
- En una revisión de 35 casos de Insuf. Suprarrenal/ Cushing por la asociación de fluticasona y ritonavir:
 - El tiempo medio entre el inicio de la utilización conjunta del RTV y fluticasona, y la presentación del cuadro clínico fue de 8 meses (con un rango entre 1 y 24 meses).
 - El 90% de los pacientes presentó una resolución completa del cuadro clínico, en un tiempo promedio de 3 meses (con un rango entre 1 y 6 meses) tras la retirada del fármaco (RTV o fluticasona)
 - En la mayoría de casos se retiró la fluticasona, a menudo, con cambio de la medicación ARV.

ATV, DRV, LPV, EVG potenciados (RTV o cob) ↑ [corticoides] → Sme de Cushing

Drug	Oral	Inhaled	Topical	Eye/ear drops	Injection	Rectal
Budesonide <i>CYP3A4</i>	✓	✓				✓
Dexamethasone <i>CYP3A4</i>	✓		✓	✓	✓	
Fludrocortisone <i>CYP3A4</i>	✓					
Fluticasone <i>CYP3A4</i>		✓	✓			
Hydrocortisone <i>CYP3A4</i>			✓	✓	✓	✓
Prednisolone <i>CYP3A4</i>	✓		✓	✓	✓	✓
Beclomethasone <i>Esterase to active met</i>		✓				
Triamcinolone <i>CYP3A4</i>	✓	✓	✓		✓	
Mometasone <i>CYP3A4</i>		✓	✓			

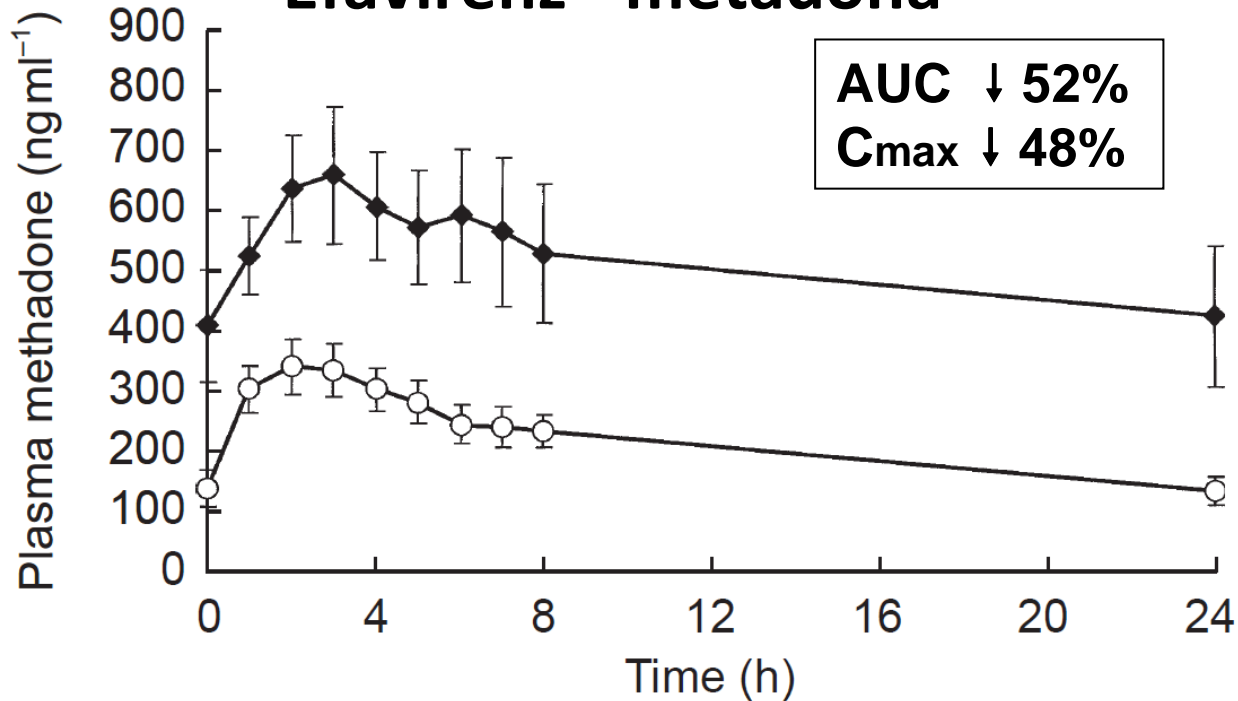
Interacciones importantes para Atención Primaria

- Fármacos que disminuyen la acidez gástrica
- Estatinas (esp. simvastatina)
- Antidiabéticos orales
- Derivados ergóticos (migraña)
- Corticoides inhalados
- **Metadona**
- Inductores potentes (anticomiales, rifampicina, Hierba de San Juan)

ARV – metadona

	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
methadone	↓ ^{ii, iii}	↑?	↓16%	↓53% ⁱⁱⁱ	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%	↔	↔	↔	↔
buprenorphine	↑67%	↑	↑ ^{vi}	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔

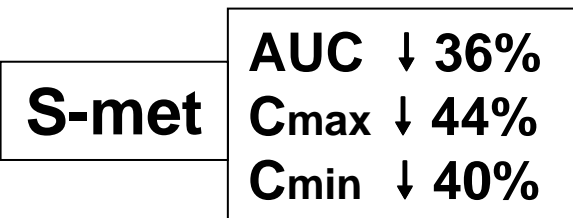
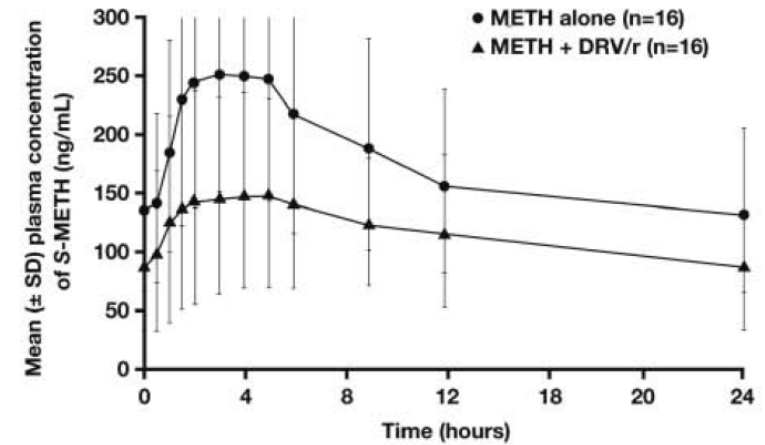
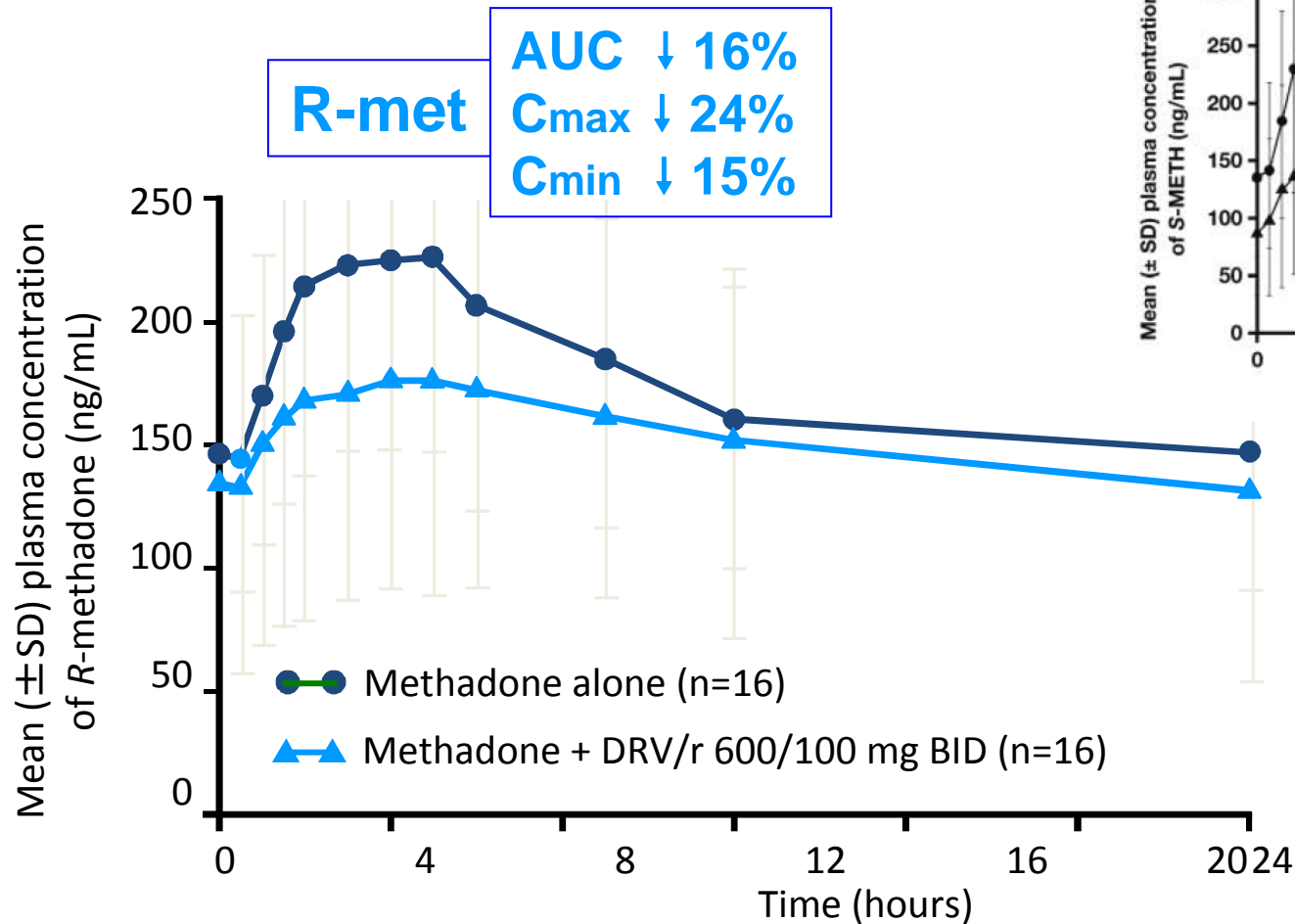
Efavirenz - metadona



9/11 (82%) presentaron síntomas de abstinencia a metadona (días 8-10), requiriendo un aumento de dosis del 22% (< al 50%)

Efecto de Darunavir/rtv en conc. de Metadona

Estereoisómero activo



No síndrome de abstinencia

Interacciones PK metadona - ARV

- **Metadona: no modifica [ARV]**
- **Efavirenz y Nevirapina (NN):**
 - ↓ considerable de [metadona]
 - Síndrome de abstinencia a opiáceos
 - Aumento de las dosis de metadona (8-10 días)
- **Etravirina. rilpivirina (NN): No interacción valorable**
- **IP/r:**
 - ↓ notable de [metadona] (ppal. de S-metadona, escasa de R-)
 - Escasas diferencias entre los IPs (ATV/r menos interacción, TPV/r y LPV/r más.)
 - No suele requerir aumento de dosis (casos aislados)
- **RAL y DTG: No interacción valorable con metadona**

Interacciones importantes para Atención Primaria

- Fármacos que disminuyen la acidez gástrica
- Estatinas (esp. simvastatina)
- Antidiabéticos orales
- Derivados ergóticos (migraña)
- Corticoides inhalados
- Metadona
- **Inductores potentes** (anticomiales, rifampicina, Hierba de San Juan)

ARV – Inductores enzimáticos potentes

Bajan las concentraciones de la mayoría de ARV

	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
carbamazepine	↑D	↑D	↑	↑D	↓27%D36%	D	↓D	D	D	D	D	D
phenytoin	↓D	D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	D

- Evitar Antiepilépticos carbamacepina, oxcarbamepina y fenitoina con TAR

rifampicin	D72%	D	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D54% ^x	D	D40%
------------	------	---	---	---	------	---	------	------	---	-------------------	---	------

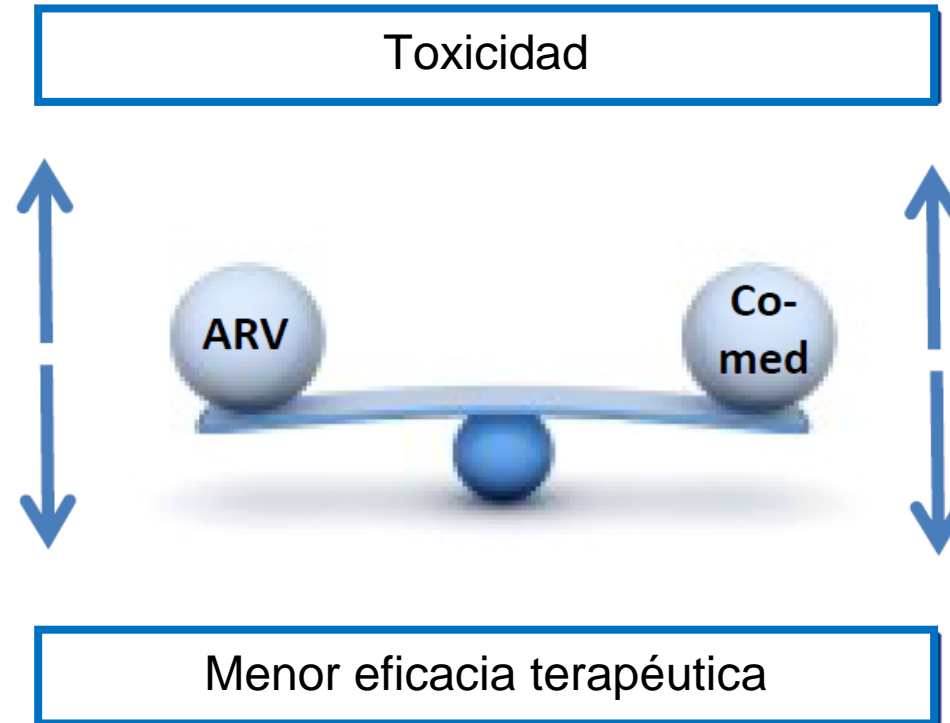
- RFP OK con efavirenz, doble dosis de RAL, DTG o MVC
- RFP contraindicada con otro ARV

St John's wort	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D
----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

- Hieba de San Juan (hipérico) contraindicada con TAR

TAR – comedificaciones

Valorar siempre la posibilidad de interacciones



- www.hiv-druginteractions.org
- www.interaccionesvih.com
- www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf

