



Interacciones de Glivec con otros medicamentos

Gleevec es metabolizado (procesado) en el hígado. La enzima responsable es la **CYP3A4** (una parte de la "citocromo P450" familia de enzimas hepáticas). La siguiente enzima más importante en metabolizar Glivec es **CYP2D6**.

Los fármacos que **INHIBEN** la actividad / producción de estas dos enzimas (**pero especialmente CYP3A4**) ralentizan el metabolismo de Glivec. Esto se traduce en una mayor concentración de Glivec en la sangre. Esto podría dar lugar a más efectos secundarios de Glivec, similar a tomar una mayor dosis de Glivec. Esto sería mucho más preocupante para los pacientes que ya están tomando una alta dosis de Gleevec en especial si ya tenían importantes efectos secundarios Gleevec.

Para los pacientes en una dosis más baja de Glivec que tenían pocos efectos secundarios o no tenían, después de tomar un medicamento que podría "inhibir" CYP3A4 o CYP2D6 probablemente tendría menos efectos, y tal vez ni siquiera se van a notar.

RESUMEN:

FARMACOS QUE INHIBEN, MAYOR CONCENTRACIÓN DE GLIVEC EN SANGRE

Una situación diferente se da cuando se toma un medicamento que podría **INDUCIR CYP3A4 o CYP2D6**. En este caso, el medicamento podría causar que Glivec fuese metabolizado más rápidamente, lo que da lugar a una cantidad de Glivec ineficaz en la sangre. En el peor de los casos, puede dejar de responder a Glivec. El peligro de este tipo de interacción es probablemente mayor en los pacientes que toman una dosis menor de Glivec, ya que están más cerca de los niveles mínimos terapéuticos de Glivec, y tomando un medicamento que aumenta el metabolismo de Glivec podría resultar que el nivel de Gleevec está por debajo del mínimo necesario para mantener

GIST (o CML) bajo control. Los pacientes en dosis más altas de Glivec no son inmunes a este problema, ya que al menos un fármaco, fenitoína, redujo los niveles plasmáticos de Glivec el 75% en un paciente con CML.

Será más probable que su cuerpo le de una indicación de un problema con los medicamentos de la lista de inhibidores, debido a un aumento en los efectos secundarios. Los fármacos que inducen el CYP3A4 o CYP2D6 puede ser menos probable que produzcan efectos secundarios, ya que tienden a disminuir la concentración de glivec en sangre.

RESUMEN:

FARMACOS QUE INDUCEN, MENOR CONCENTRACIÓN DE GLIVEC EN SANGRE

El acetaminofeno (Tylenol -Paracetamol)

Ha habido una cierta controversia en cuanto a la seguridad del acetaminofeno en pacientes tratados con Gleevec. Un paciente de LMC en fase acelerada de tomar Gleevec junto con dosis altas de acetaminofén para la fiebre murió de insuficiencia hepática (hígado) fracaso. Otro paciente CML tomar 400 mg de Glivec y 500-1000 mg de paracetamol al día también murió de insuficiencia hepática. La insuficiencia hepática y la muerte también se han producido en algunos pacientes tratados con Glivec, pero no tomar acetaminoféno. Así, la contribución de acetaminofeno a toxicidad hepática no siempre es absolutamente claro. Muchos pacientes han tomado estos dos fármacos en combinación de seguridad. No obstante, se recomienda precaución y los pacientes deben ser advertidos de usar acetaminofeno con moderación.

En julio de 2007, los expertos GIST hicieron una recomendación específica en el Informe del Grupo de Trabajo sobre la gestión NCCN GIST. Sus comentarios fueron los siguientes:

"Imatinib puede causar anomalías LFT. Insuficiencia hepática y la muerte se produjo en un paciente que toma grandes dosis de acetaminoféno e imatinib. El uso de paracetamol debe limitarse en pacientes que toman imatinib. Para la mayoría de los pacientes, **esto significa tomar acetaminoféno 1300 mg por día o menos.** Acetaminofeno aumenta cuando se co-administra con imatinib, porque imatinib inhibe la glucuronidación de paracetamol. "

El primer paciente de CML que murió a causa de una insuficiencia hepática estaba tomando 3-3,5 g / día de paracetamol durante un mes antes de la entrada en el ensayo (Glivec). Esto fue para la fiebre y el paciente también tomó fluconazol. El paciente tomó Glivec durante 7 días a una dosis de 600 mg / día. Al inicio del estudio, transaminasas hepáticas y fosfatasa alcalina fueron ligeramente elevados. Dolor en hipocondrio derecho condujo a la detección de las pruebas de función hepática severamente elevados en el día 7. Glivec se suspendió, pero el paciente murió de insuficiencia hepática (hígado) en el día 12.

Los pacientes deben ser conscientes de que más de 300 medicamentos contienen acetaminoféno. Se debe tener cuidado para que estos medicamentos no sean accidentalmente combinados ya que esto podría resultar en una sobredosis.

Carbamazepina - Un inductor de CYP3A4

Las muestras de sangre fueron tomadas de 224 pacientes con cáncer cerebral que reciben Gleevec (imatinib). Los niveles medios mínimos de imatinib se redujeron hasta 2,9 veces en pacientes que toman imatinib y CYP3A4 inductores enzimáticos fármacos antiepilépticos (EIAEDs), como carbamazepine, fenitoína y oxcarbazepina. La media de los niveles valle de imatinib se redujo de 1,400 ng / ml en pacientes que no toman EIAEDs a 477 ng / ml en pacientes que toman EIAEDs (datos preliminares (enero de 2008) sugieren un nivel valle mínimo de 1,100 ng / ml deben mantenerse) .

Ketoconazol - Un inhibidor de CYP3A4

Hubo un aumento significativo de la exposición a Gleevec (media de Cmax y AUC incrementó en 26% y 40%, respectivamente) en sujetos sanos cuando Gleevec se co-administra con una dosis única de ketoconazol (un inhibidor de CYP3A4). [1](#)

Oxcarbazepine - Un inductor de CYP3A4

Las muestras de sangre fueron tomadas de 224 pacientes con cáncer cerebral que reciben Gleevec (imatinib). Los niveles medios mínimos de imatinib se redujeron hasta 2,9 veces en pacientes que toman imatinib y CYP3A4 inductores enzimáticos fármacos antiepilépticos (EIAEDs), como carbamazepine, fenitoína y oxcarbazepina. La media de los niveles valle de imatinib se redujo de 1,400 ng / ml en pacientes que no toman EIAEDs a 477 ng / ml en pacientes que toman EIAEDs (datos preliminares (enero de 2008) sugieren un nivel valle mínimo de 1,100 ng / ml deben mantenerse).

Fenitoína - Un inductor de CYP3A4

Las muestras de sangre fueron tomadas de 224 pacientes con cáncer cerebral que reciben Gleevec (imatinib). Los niveles medios mínimos de imatinib se redujeron hasta 2,9 veces en pacientes que toman imatinib y CYP3A4 inductores enzimáticos fármacos antiepilépticos (EIAEDs), como carbamazepine, fenitoína y oxcarbazepina. La media de los niveles valle de imatinib se redujo de 1,400 ng / ml en pacientes que no toman EIAEDs a 477 ng / ml en pacientes que toman EIAEDs (datos preliminares (enero de 2008) sugieren un nivel valle mínimo de 1,100 ng / ml deben mantenerse).

Rifampicina - Un inductor de CYP3A4

El pretratamiento de 14 voluntarios sanos con dosis múltiples de rifampicina, 600 mg al día durante 8 días, seguido de una dosis única de 400 mg de Glivec, Gleevec aumentado dosis oral aclaramiento por 3,8 veces (90% intervalo de confianza 3,5-a + 4,3-veces), lo que representa una disminución media en la Cmax, AUC (0-24) y AUC (0 - ∞) en un 54%, 68% y 74%, de los valores respectivos sin tratamiento rifampicina.

Simvastatina

Glivec aumentó la Cmax media y el AUC de simvastatina (sustrato del CYP3A4) por 2 - y 3,5 veces, respectivamente, lo que indica una **inhibición** de CYP3A4 por Gleevec.

La warfarina - Un sustrato de CYP2D6 y CYP2C9

Un paciente que recibe warfarina y imatinib sufrió una hemorragia del SNC importante. Debido a que la dosis de warfarina se aumentó antes del evento, la causalidad sigue siendo incierta. En otros pacientes, una reducción, en lugar de la prolongación, o el tiempo de protrombina se observó. El mejor enfoque es sustituir bajo peso molecular o heparina estándar para la warfarina. Alternativamente, los pacientes tratados con imatinib y warfarina necesitan un control de la IN con el ajuste de la dosis de warfarina según sea necesario.

Fármacos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Gleevec

véase también: www.drug-interactions.com

NOTA: CYP3A4 es la principal enzima que metaboliza los efectos Gleevec y por lo tanto los efectos pueden ser más pronunciados que aquellos relacionados con CYP2D6

Los medicamentos que <i>Inducir</i> CYP3A4	Los medicamentos que <i>Inhibir</i> CYP3A4
<i>Reducir los</i> niveles de Gleevec	<i>Aumentar los</i> niveles de Gleevec
<ul style="list-style-type: none"> Puede resultar en sub-niveles terapéuticos de Gleevec 	<ul style="list-style-type: none"> Puede producir por encima de los niveles normales de Gleevec
<ul style="list-style-type: none"> Puede ser más de una preocupación por la baja dosis de Gleevec 	<ul style="list-style-type: none"> Puede ser más de una preocupación por dosis más altas de Gleevec
<ul style="list-style-type: none"> Inductores del CYP3A4 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibidores del CYP3A4
Carbamazepina Dexametasona Ethosuximide Los glucocorticoides Griseofulvina La fenitoína Primidone Progesterona Rifabutina <u>La rifampicina</u> Nafcilina El nelfinavir Nevirapina Oxcarbazepine Fenobarbital Fenilbutazona El rofecoxib (leve) Hierba de San Juan Sulfadimidina La sulfinpirazona	Disulfiram La entacapona (dosis alta) Eritromicina El etinil estradiol Fluconazole Fluoxetina Fluvoaxamine Gestodeno Zumo de pomelo Indinavir La isoniazida <u>Ketoconazol</u> El metronidazol Mibefradil Miconazol Nefazodona El nelfinavir Nevirapina Norfloxacin Norfluoxetina Omeprazol Oxiconazol La paroxetina (débil) Propoxyphene Quinidina Quinina Quinupristina y dalfopristina Ranitidina El ritonavir Saquinavir

<p>La troglitazona</p>	<p>Sertindol La sertralina La troglitazona Troleandomicina El ácido valproico</p>
<p>Los medicamentos que <i>Inducir</i> CYP2D6</p>	<p>Los medicamentos que <i>Inhibir</i> CYP2D6</p>
<p>Puede <i>reducir los</i> niveles Gleevec</p>	<p>Puede <i>aumentar los</i> niveles Gleevec</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Puede resultar en sub-niveles terapéuticos de Gleevec 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede producir por encima de los niveles normales de Gleevec
<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser más de una preocupación por la baja dosis de Gleevec 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede ser más de una preocupación por dosis más altas de Gleevec
<ul style="list-style-type: none"> • Inductores de CYP2D6 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de CYP2D6
<p>Dexametasona <u>La rifampicina</u></p>	<p>La amiodarona El celecoxib La cloroquina La clorpromazina Cimetidina Citalopram Clomipramine Codeína Deiavirdine La desipramina Dextropropoxyphene Diltiazem La doxorubicina La entacapona (dosis alta)</p>

	<p>Fluoxetina Fluphenazine Fluvaxamine Haloperidol Labetalol Lobelina Lomustina Metadona Mibefradil Moclobemide Nortuloxeline La paroxetina La perfenazina Propafenone La quinacrina Quinidina Ranitadine (ranitidina, Zantac) Risperidona (débil) El ritonavir Serindole La sertralina (débil) La tioridazina El ácido valproico La venlafaxina (débil) Vinblastina Vincristina Vinorelbina Yohimbine</p>
--	--

FUENTE



<http://liferaftgroup.org/>