

INFORMACION EXTRAIDA DE LA PÁGINA WEB DE LA ASOCIACIÓN DE PACIENTES:

<http://www.liferaftgroup.org/>

TEXTO INTEGRO Y ORIGINAL EN INGLES:

<http://liferaftgroup.org/2012/06/drug-interaction-glossary/#.UO2OfeTasWY>

Interacciones de Glivec con otros medicamentos

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

Los fármacos que **INHIVEN** la actividad / producción de estas dos enzimas (pero especialmente CYP3A4) ralentizan el metabolismo de Gleevec. 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 **INDUCIR CYP3A4 o CYP2D6**. En este caso, el medicamento podría causar que Gleevec fuese metabolizado más rápidamente, lo que da lugar a una cantidad de Gleevec ineficaz en la sangre. En el peor de los casos, puede dejar de responder a Gleevec. El peligro de este tipo de interacción es probablemente mayor en los pacientes que toman una dosis menor de Gleevec, ya que están más cerca de los niveles mínimos terapéuticos de Gleevec, y tomando un medicamento que aumenta el metabolismo de Gleevec 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 Gleevec no son inmunes a este problema, ya que al menos un fármaco, fenitoína, redujo los niveles plasmáticos de Gleevec 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 Gleevec en la sangre.

El acetaminofeno (Tylenol) -

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 Gleevec, pero no tomar acetaminofén. 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 acetaminophen 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 acetaminofén y tanto imatinib. El uso de paracetamol debe limitarse en pacientes que toman imatinib. Para la mayoría de los pacientes, **esto significa tomar acetaminofén 1300 mg por día o menos** niveles. Acetaminofeno aumentar 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 (Gleevec). Esto fue para la fiebre y el paciente también tuvo fluconazol. El paciente tomó Gleevec 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. Gleevec se suspendió, pero el paciente murió de insuficiencia hepática (hígado) fracaso en el día 12.

Los pacientes deben ser conscientes de que más de 300 medicamentos contienen acetaminofén. Se debe tener cuidado para que estos medicamentos no son accidentalmente combinado 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 carbamazepina, 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) 5

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).

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) 5

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.

Inductor (Por ejemplo, de la citocromo P450): un medicamento (u otra sustancia química) que provoca un aumento en la expresión de una enzima (P450) que metaboliza otro medicamento.

Inhibidor : Un compuesto (por ejemplo, drogas) que bloquea la actividad de una enzima; por ejemplo, obras, Glivec por la inhibición de KIT. Inhibidores de los enzimas P450 puede causar una disminución en la expresión de la enzima afectada, lo que puede causar un aumento de la concentración de otros fármacos que son metabolizados por la enzima afectada.

Los fármacos que pueden alterar las concentraciones plasmáticas de Gleevec

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

Los medicamentos que
Inducir CYP3A4

Los medicamentos que
Inhibir CYP3A4

Reducir los niveles de Gleevec

Aumentar los niveles de Gleevec

- Puede resultar en sub-niveles terapéuticos de Gleevec
- Puede ser más de una preocupación por la baja dosis de Gleevec
- Inductores del CYP3A4

- Puede producir por encima de los niveles normales de Gleevec
- Puede ser más de una preocupación por dosis más altas de Glivec
- Inhibidores del CYP3A4

Carbamazepina
Dexametasona
Ethosuximide
Los glucocorticoides
Griseofulvina
La fenitoína
Primidone
Progesterona
Rifabutina

Aminodarone
Anastrozol
Azithromzcin
Cannabinoides
Cimetidina
Claritromicina
Clotrimazol
La ciclosporina
Danazol

Rifampicina
Nafcilina
El nelfinavir
Nevirapina
Oxcarbazepine
Fenobarbital
Fenilbutazona
El rofecoxib (leve)
Hierba de San Juan
Sulfadimidina
La sulfinpirazona
La troglitazona

Delavirdina
Dexametasona
Dietilditiocarbamato
Diltiazem
Dirithyromycin
Disulfiram
La entacapona (dosis alta)
Eritromicina
El etinil estradiol
Fluconazole
Fluoxetina
Fluvoaxamine
Gestodeno
Zumo de pomelo
Indinavir
La isoniazida
Ketoconazol
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
Sertindol
La sertralina
La troglitazona
Troleandomicina
El ácido valproico

Los medicamentos que
Inducir CYP2D6

-
- Puede **reducir los** niveles
Gleevec
- Puede resultar en sub-niveles terapéuticos de Gleevec

Los medicamentos que
Inhibir CYP2D6 2

-
- Puede **aumentar los** niveles
Gleevec
- Puede producir por encima de los niveles normales de Gleevec

- Puede ser más de una preocupación por la baja dosis de Gleevec
- Inductores de CYP2D6
- Puede ser más de una preocupación por dosis más altas de Glivec
- Inhibidores de CYP2D6

Dexametasona
Rifampicina

La amiodarona
El celecoxib
La cloroquina
La clorpromazina
Cimetidina
Citalopram
Clomipramine
Codeína
Deiavirdine
La desipramina
Dextroprpoxiphyne
Diltiazem
La doxorubicina
La entacapona (dosis alta)
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

