

GUIA DE INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE CITOSTÁTICOS

E. Carcelero

H. Anglada

N. Creus

Revisado por el grupo GEDEFO (Cataluña y Baleares)

NOTA

Aunque hemos puesto nuestro mayor esfuerzo en que la información contenida en esta revisión sea fidedigna, advertimos a los lectores que no podemos hacernos responsables de cualquier error, omisión, o incorrección en la información contenida en el siguiente documento, ni de las consecuencias que de ellos puedan derivarse.

Asimismo, debido a que el campo de las interacciones de los citostáticos está en continuo avance, la información disponible puede cambiar de forma significativa según avancen los conocimientos.

Interacciones de los citostáticos

Los colores de cada casilla indican el grado de relevancia de la interacción:

- **verde**: interacción sin relevancia clínica.

- **amarillo**: potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis, monitorización farmacocinética o clínica (eficacia o toxicidad).

- **roja**: asociación contraindicada o no recomendada.

Las celdas en blanco indican que no existe información disponible. Los números en el interior de la casilla describen la interacción (ver su explicación al final del documento).

Abreviaturas:

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

Anti-H₂: antihistamínicos H₂

AUC: área bajo la curva.

C_{máx}: concentración plasmática máxima

t_{1/2}: semivida de eliminación

IBP: inhibidor de la bomba de protones

iECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

iMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa

SNC: sistema nervioso central

IV: intravenoso

VO: vía oral

bid: dos veces al día

qd: una vez al día

LMC: leucemia mieloide crónica

LLA: leucemia linfocítica aguda

Tabla de fármacos por orden alfabético

FÁRMACO	GRUPO TERAPÉUTICO
Acenocumarol/warfarina	Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios
Ácido acetilsalicílico	Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios
Acido Fólnico	Vitaminas
Ácido Nalidíxico	Antibióticos sistémicos
Ácido tranexámico, aminocaproico	Hemostáticos
Ácido Valproico	Antiepilépticos
Acitretinoína	Dermatológicos
AINES	Analgésicos
Ajo	Productos naturales
Alcalinizantes urinarios	Terapia litiasis renal
Alcohol	Drogas de abuso
Alfuzosina	Adenoma prostáticos
Aliskiren	Antihipertensivos
Alopurinol	Antigotosos
Aminoglutetimida	Antineoplásicos
Amiodarona	Cardioterapia
Anastrozol	Antineoplásicos
Anfetaminas	Drogas de abuso
Anfotericina	Antimicóticos sistémicos
Anís	Productos naturales
Antagonistas de calcio: dihidropiridinas	Antihipertensivos
Antiácidos	Antiácidos, antiflatulentos y antiulcerosos
Antidiabéticos	Antidiabéticos
Antihistamínicos (Anti-H2)	Antiácidos, antiflatulentos y antiulcerosos
Antioxidantes	Productos naturales
Apio	Productos naturales
Apraclonidina	Oftamológicos
Arnica	Productos naturales

FÁRMACO	GRUPO TERAPÉUTICO
Artemeter/Lumefantrina	Antiparasitarios
Asparaginasa	Antineoplásicos
Astrágalo	Productos naturales
Atorvastatina	Hipolipemiantes
Atovacuona	Antiparasitarios
Azatioprina	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
Azitromicina	Antibióticos sistémicos
Benzodiazepinas	Psicolépticos
Bexaroteno	Antineoplásicos
Bicalutamida	Antineoplásicos
Bifosfonatos	Varios
Bosentán	Otros cardiovasculares
Brimonidina	Oftamológicos
Brivudina	Antivirales
Bupropión	Psicoanalépticos
Buspirona	Psicolépticos
Busulfan	Antineoplásicos
Cafeína	Productos naturales
Capecitabina	Antineoplásicos
Carbamazepina	Antiepilépticos
Carboplatino	Antineoplásicos
Ciclobenzaprina	Anestésicos y relajantes musculares
Ciclofosfamida	Antineoplásicos
Ciclosporina	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
Ciprofloxacino	Antibióticos sistémicos
Cisplatino	Antineoplásicos
Citalopram	Psicoanalépticos
Claritromicina	Antibióticos sistémicos

FÁRMACO	GRUPO TERAPÉUTICO
Clomipramina	Psicoanalépticos
Clopidogrel	Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios
Cloroquina	Antiparasitarios
Clorpromazina	Psicolépticos
Cocaína	Drogas de abuso
Comida	Comida
Cotrimoxazol	Antibióticos sistémicos
Danazol	Antihormonas sexuales
Dantroleno	Anestésicos y relajantes musculares
Dasatinib	Antineoplásicos
Dergotamina	Antimigrañosos
Dexametasona	Corticoides
Dextrometorfano	Antitusígenos
Didanosina	Antivirales
Digoxina	Cardioterapia
Dipiridamol	Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios
Diuréticos	Antihipertensivos
Diuréticos	Diuréticos
Docetaxel	Antineoplásicos
Doxepina	Psicoanalépticos
Doxiciclina	Antibióticos sistémicos
Doxorrubicina	Antineoplásicos
Dronedarona	Cardioterapia
Droperidol	Psicolépticos
Duloxetina	Psicoanalépticos
Efavirenz	Antivirales
Efedrina	Antihipertensivos
Eletriptán	Antimigrañosos
Entacapona	Antiparkinsonianos
Epoetina □	Antianémicos
Eritromicina	Antibióticos sistémicos
Erlotinib	Antineoplásicos

FÁRMACO	GRUPO TERAPÉUTICO
Escitalopram	Psicoanalépticos
Espironolactona	Diuréticos
Estavudina	Antivirales
Estrógenos	Anticonceptivos/terapia hormonal
Etanercept	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
Etopósido	Antineoplásicos
Everolimus	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
Exemestano	Antineoplásicos
Fenelfrina	Descongestionantes
Fenelzina	Psicoanalépticos
Fenitoína	Antiepilépticos
Fenobarbital	Antiepilépticos
Fentanilo/Alfentanilo	Analgésicos
Filgastrim	Inmunoestimulantes
Fitoestrógenos	Productos naturales
Fluconazol	Antimicóticos sistémicos
Fludarabina	Antineoplásicos
Flufenazina	Psicolépticos
Fluorouracilo	Antineoplásicos
Fluoxetina	Psicoanalépticos
Fluvoxamina	Psicoanalépticos
Formoterol	Antiasmáticos
Fucus vesiculosus	Productos naturales
Gefitinib	Antineoplásicos
Gemcitabina	Antineoplásicos
Gemfibrozilo	Hipolipemiantes
Ginkgo	Productos naturales
Ginseng	Productos naturales
Guaraná	Productos naturales
Hidroclorotiazida	Diuréticos
Hidrocortisona	Corticoides
Hidroxiclороquina	Antiparasitarios

FÁRMACO	GRUPO TERAPÉUTICO
Hierro, preparados	Antianémicos
Hipérico	Productos naturales
IBP	Antiácidos, antiflatulentos y antiulcerosos
iECA	Antihipertensivos
Imatinib	Antineoplásicos
Imipramina	Psicoanalépticos
Infliximab	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
Insulinas	Antidiabéticos
Interferon	Antivirales
Irinotecan	Antineoplásicos
Isotretinoína	Dermatológicos
Itraconazol	Antimicóticos sistémicos
Jengibre	Productos naturales
Ketoconazol	Antimicóticos sistémicos
Lapatinib	Antineoplásicos
Leflunomida	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
Letrozol	Antineoplásicos
Levodopa	Antiparkinsonianos
Levotiroxina	Terapia tiroidea
Lovastatina	Hipolipemiantes
Maprotilina	Psicoanalépticos
Mate	Productos naturales
Medroxiprogesterona	Antineoplásicos
Megestrol	Antineoplásicos
Melfalan	Antineoplásicos
Meperidina	Analgésicos
Mercaptopurina	Antineoplásicos
Mesalazina	Antiinflamatorios intestinales
Metadona	Analgésicos
Metildopa	Antihipertensivos
Metilfenidato	Psicoanalépticos
Metoclopramida	Antieméticos y procinéticos

FÁRMACO	GRUPO TERAPÉUTICO
Metoprolol	Antihipertensivos
Metotrexato	Antineoplásicos
Metoxipsoraleno	Dermatológicos
Metronidazol	Antibióticos sistémicos
Micofenolato	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
Midazolam	Psicolépticos
Milrinona	Cardioterapia
Mirtazapina	Psicoanalépticos
Mitomicina	Antineoplásicos
Morfina	Analgésicos
Neomicina	Antibióticos sistémicos
Nevirapina	Antivirales
Nilotinib	Antineoplásicos
Ondansetrón	Antieméticos y procinéticos
Oxycarbamazepina	Antiepilépticos
Oxaliplatino	Antineoplásicos
Oxicodona	Analgésicos
Paclitaxel	Antineoplásicos
Paliperidona	Psicolépticos
Paracetamol	Analgésicos
Paramomicina	Antiparasitarios
Paroxetina	Psicoanalépticos
Penicilinas	Antibióticos sistémicos
Pentostatina	Antineoplásicos
Perfenazina	Psicolépticos
Pimozida	Psicolépticos
Pirimetamina	Antiparasitarios
Posaconazol	Antimicóticos sistémicos
Primidona	Antiepilépticos
Probenecid	Antigotosos
Procabacina	Antineoplásicos
Pseudoefedrina	Descongestionantes

FÁRMACO	GRUPO TERAPÉUTICO
Quinapril	Antihipertensivos
Quinidina	Cardioterapia
Rasagilina	Antiparkinsonianos
Replaginida	Antidiabéticos
Ribavirina	Antivirales
Rifabutina	Antituberculosos
Rifampicina	Antituberculosos
Ritodrina	Inhibidores del parto
Ritonavir	Antivirales
Salmeterol	Antiasmáticos
Sertralina	Psicoanalépticos
Sibutramina	Terapia antiobesidad
Sildenafil	Disfunción eréctil
Simvastatina	Hipolipemiantes
Sirolimus	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
Sorafenib	Antineoplásicos
Sotalol	Antihipertensivos
Succinilcolina	Anestésicos y relajantes musculares
Sulfadiazina	Antibióticos sistémicos
Sulfasalazina	Antiinflamatorios intestinales
Sunitinib	Antineoplásicos
Tabaco	Drogas de abuso
Tacrólimus	Inmunosupresores/Inmunomoduladores
Tamoxifeno	Antineoplásicos
Té verde	Productos naturales
Telitromicina	Antibióticos sistémicos
Temozolamida	Antineoplásicos
Teofilina	Antiasmáticos

FÁRMACO	GRUPO TERAPÉUTICO
Terbutalina	Antiasmáticos
Tetraciclina	Antibióticos sistémicos
Tetrahydrocannabinol	Drogas de abuso
Tietilperazina	Antieméticos y procinéticos
Tioguanina	Antineoplásicos
Tiotepa	Antineoplásicos
Tolcapona	Antiparkinsonianos
Topotecan	Antineoplásicos
Toremifeno	Antineoplásicos
Tranilcipromina	Psicoanalépticos
Trastuzumab	Antineoplásicos
Tretinoína	Antineoplásicos
Triamtereno	Diuréticos
Trimetoprim	Antibióticos sistémicos
Triptanes	Antimigrañosos
Vacunas vivas	Vacunas
Vardenafilo	Disfunción eréctil
Venlafaxina	Psicoanalépticos
Verapamilo	Antihipertensivos
Vinorelbina	Antineoplásicos
Vitamina A	Vitaminas
Vitamina C	Vitaminas
Voriconazol	Antimicóticos sistémicos
Ximetazolina	Descongestionantes
Zidovudina	Antivirales
Zisapridona	Psicolépticos
Zumo de pomelo	Productos naturales

Índice por grupo terapéutico

Grupo Terapéutico	Página
Adenoma prostáticos	13
Analgésicos	22
Anestésicos y relajantes musculares	21
Antiácidos, antiflatulentos y antiulcerosos	9
Antianémicos	10
Antiasmáticos	27
Antibióticos sistémicos	14-15
Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios	10
Anticonceptivos/terapia hormonal	13
Antidiabéticos	9-10
Antieméticos y procinéticos	9
Antiepilépticos	23
Antigotosos	21-22
Antihipertensivos	11-12
Antihormonas sexuales	14
Antiinflamatorios intestinales	9
Antimicóticos sistémicos	15-16
Antimigrañosos	22
Antineoplásicos	17-21
Antiparasitarios	26
Antiparkinsonianos	23
Antituberculosos	16
Antitusígenos	27
Antivirales	16-17

Grupo Terapéutico	Página
Cardioterapia	11
Comida	28
Corticoides	14
Dermatológicos	13
Descongestionantes	26-27
Disfunción eréctil	13-14
Diuréticos	12-13
Drogas de abuso	30
Enfermedades óseas	21
Hemostáticos	10
Hipolipemiantes	11
Inhibidores del parto	13
Inmunoestimulantes	11
Inmunosupresores/Inmunomoduladores	27-28
Oftalmológicos	28
Otros cardiovasculares	13
Productos naturales	28-30
Psicoanalépticos	24-26
Psicolépticos	23-24
Terapia antiobesidad	9
Terapia litiasis renal	13
Terapia tiroidea	14
Vacunas	17
Vitaminas	10

GRUPO TERAPEUTICO	TRACTO ALIMENTARIO Y METABOLISMO										
	ANTIÁCIDOS, ANTIPLATUENTOS Y ANTIULCEROSOS			ANTIEMÉTICOS Y PROKINETICOS			ANTINFLAMATORIOS INTESTINALES		ANTIOBE-SIDAD	ANTIDIABÉTICOS	
FÁRMACO	Antiácidos	Anti-H2	IBP	Metocloprami da	Ondansetrón	Tietilperazina	Mesalazina	Sulfasalazina	Sibutramina	Antidiabéticos	Insulinas
AMINOGLUTETIMIDA											
ANAGRELIDA											
ANASTROZOL			11								
BEXAROTENO										20	20
BICALUTAMIDA											
BUSULFAN											
CAPECITABINA	1										
CICLOFOSEAMIDA					14						
CLORAMBUCILO											
CRIZOTINIB											
DASATINIB	2		7							21	21
ERLOTINIB	3		12								
ESTRAMUSTINA	4										
ETOPOSIDO											
EVEROLIMUS											
EXEMESTANO											
FLUDARABINA											
FLUTAMIDA											
GEFITINIB											
HIDROXIUREA	5										
IDARUBICINA											
IMATINIB										21	21
LAPATINIB	6										
LENALIDOMIDA											
LETROZOL											
LOMUSTINA											
MEDROXIPROGESTERONA										22	22
MEGESTROL											
MELFALAN											
MERCAPTOPURINA							16	16			
METOTREXATO								18			
MITOTANO											
NILOTINIB											
PAZOPANIB											
PROCARBAZINA									19	23	23
SORAFENIB										21	21
SUNTINIB											
TALIDOMIDA											
TAMOXIFENO											
TEGAFUR											
TEMOZOLOMIDA											
TIOGUANINA											
TOPOTECAN											
TOREMIFENO											
TRETINOINA											
VINORELBINA											

GRUPO TERAPEUTICO	SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS																																																										
	FÁRMACO	AMINOGLUTETIMIDA	ANAGRELIDA	ANASTROZOL	BEXAROTENO	BICALUTAMIDA	BUSULFAN	CAPECITABINA	CICLOFOSFAMIDA	CLORAMBUCILO	CRIZOTINIB	DASATINIB	ERLOTINIB	ESTRAMUSTINA	ETOPOSIDO	EVEROLIMUS	EXEMESTANO	FLUDARABINA	FLUTAMIDA	GEFTINIB	HIDROXIUREA	IDARUBICINA	IMATINIB	LAPATINIB	LENALIDOMIDA	LETROZOL	LOMUSTINA	MEDROXIPROGESTERONA	MEGESTROL	MELFALAN	MERCAPTOPURINA	METOTREXATO	MITOTANO	NILOTINIB	PAZOPANIB	PROCARBAZINA	SORAFENIB	SUNITINIB	TALIDOMIDA	TAMOXIFENO	TEGAFUR	TEMOZOLOMIDA	TOGUANINA	TOPOTECAN	TOREMIFENO	TRETNINOINA	VINORELBINA												
HIPOLIPEMIANTE	Lovastatina	50									52	52	52											52,56	52																																		
	Simvastatina	50									52	52,54	52,55											52,56	52																																		
	Gemfibrozilo				57																																																						
INMUNO-ESTIMULANTES	Filgrastim							58															59																										60										
CARDIOTERAPIA	Amiodarona	61						62			61, 63	63	61										61	61,63							64				63	63		63	63																				
	Dronedarona	61									61, 63	63	61											61	61,63										63	63		63	63																				
	Quinidina	61									61, 63	63	61											61	61,63		65								63	63		63	63																				
	Digoxina	66							67																68	69							67		67				68																				
	Milrinona		70																																																								
ANTHIPERTENSIVOS	Aliskiren							71																																																			
	iECA															72																																											
	Quinapril																																																										

GRUPO TERAPÉUTICO	TERAPIA DERMATOLÓGICA			TERAPIA GENTOURINARIA										TERAPIA HORMONAL			GRUPO TERAPÉUTICO		
	DERMATOLÓGICOS		INHIBIDORES PARTO	ANTICONCEPTIVOS/ TERAPIA HORMONAL		TERAPIA LITIASIS RENAL	ADENOMA PROSTÁTICO	DISFUNCIÓN ERÉCTIL			CORTICOIDES		TERAPIA TIROIDEA	FÁRMACO					
	Isotretinoína	Metoxipsoraleno	Ritodrina	Estrógenos	Anticonceptivos	Alcalinizantes urinarios	Alfuzosina	Sildenafil	Vardenafil	Dexametasona	Hidrocortisona	Levotiroxina							
AMINOGLUTETÍMIDA																			
ANAGRELIDA				90	91														
ANASTROZOL				90	92														
BEXAROTENO					91				99										
BICALUTAMIDA									99										
BUSULFAN									99										
CAPECITABINA									99										
CICLOFOSFAMIDA									99										
CLORAMBUCILO									99										
CRIZOTINIB					91		96	97	99										
DASATINIB					91		96	97	99										
ERLOTINIB									99										
ESTRAMUSTINA									99										
ETOPOSIDO									99										
EVEROLIMUS									99										
EXEMESTANO									99										
FLUDARABINA									99										
FLUTAMIDA									99										
GEFTINIB									99										
HIDROXIUREA									99										
IDARUBICINA									99										
IMATINIB									99		101								
LAPATINIB									99										
LENALIDOMIDA									99										
LETRAZOL									99										
LOMUSTINA									99										
MEDROXIPROGESTERONA									99										
MEGESTROL									99										
MELFALAN									99										
MERCAPTOPURINA									99										
METOTREXATO	88								100										
MITOTANO									99										
NILOTINIB									99										
PAZOPANIB									99										
PROCAREAZINA				73					99										
SORAFENIB									99										
SUNITINIB									99										
TALIDOMIDA									99										
TAMOXIFENO									99										
TEGAFUR		89							99										
TEMOZOLOMIDA									99										
TOGUANINA									99										
TOPOTECAN									99										
TOREMIFENO									99										
TRETINOINA									99										
VINORELBINA									99										

GRUPO TERAPEUTICO		AMINOGLUTETIMIDA	ANAGRELIDA	ANASTROZOL	BEXAROTENO	BICALUTAMIDA	BUSULFAN	CAPECITABINA	CICLOFOSFAMIDA	CLORAMBUCILO	CRIZOTINIB	DASATINIB	ERLOTINIB	ESTRAMUSTINA	ETOPOSIDO	EVEROLIMUS	EXEMESTANO	FLUDARABINA	FLUTAMIDA	GEFTINIB	HIDROXIUREA	IDARUBICINA	IMATINIB	LAPATINIB	LENALIDOMIDA	LETROZOL	LOMUSTINA	MEDROXIPROGESTERONA	MEGESTROL	MELFALAN	MERCAPTOPURINA	METOTREXATO	MITOTANO	NILOTINIB	PAZOPANIB	PROCARBAZINA	SORAFENIB	SUNITINIB	TALIDOMIDA	TAMOXIFENO	TEGAFUR	TEMOZOLOMIDA	TIOGUANINA	TOPOTECAN	TOREMIFENO	TRETNINA	VINORELBINA		
TERAPIA ANTIINFECCIOSA	ANTIHORMONAS SEXUALES	Danazol	102																																														
	ANTIBIÓTICOS SISTÉMICOS	Neomicina																																															
		Azitromicina	104			104		104		104		104	104	104		104	104	104			104			104	104				104						104	104				104				104		104			
		Claritromicina	104			104		104		104		104	104	104		104	104, 106	104			104			104	104, 107	104, 107			104				107		104, 107	104, 107			104				107	104		104, 105			
		Eritromicina	104			104		104		104		104	104	104		104	104, 106	104			104			104	104, 107	107			104				107		104, 107	104, 107			104			107	104		104				
		Telitromicina	104			104		104		104		104	104	104		104	104	104			104			104	104				104						104	104			104			104		104		104			
		Penicilinas																																															
		Ciprofloxacino								109																																							
		Cotrimoxazol																																															
		Trimetoprim																																															
		Sulfadiazina																																															
		Doxiciclina																																															

GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACO	TERAPIA ANTINEoplásica Y AGENTES INMUNOMODULADORES																																																							
		ANTINEoplásicos																																																							
		AMINOGLUTETIMIDA	ANAGRELIDA	ANASTROZOL	BEXAROTENO	BICALUTAMIDA	BUSULFAN	CAPECITABINA	CICLOFOSFAMIDA	CLORAMBUCILO	CRIZOTINIB	DASATINIB	ERLOTINIB	ESTRAMUSTINA	ETOPOSIDO	EVEROLIMUS	EXEMESTANO	FLUDARABINA	FLUTAMIDA	GEFTINIB	HIDROXIUREA	IDARUBICINA	IMATINIB	LAPATINIB	LENALIDOMIDA	LETRAZOL	LOMUSTINA	MEDROXIPROGESTERONA	MEGESTROL	MELFALAN	MERCAPTOPURINA	METOTREXATO	MITOTANO	NILOTINIB	PAZOPANIB	PROCARBAZINA	SORAFENIB	SUNITINIB	TALIDOMIDA	TAMOXIFENO	TEGAFUR	TEMOZOLOMIDA	TIOGUANINA	TOPOTECAN	TOREMIFENO	TRETINOINA	VINORELBINA										
	Bexaroteno	179																					183																																		
	Bicalutamida																																																								
	Busulfan	179							185														183								186																					187					
	Capecitabina												188																																												
	Carboplatino																																																								
	Ciclofosfamida	179					185																																																		
	Cisplatino																													191	192		193																								
	Dasatinib	179										194												183	194																													194			
	Docetaxel							195																																																	
	Doxorrubicina																																																								
	Erlotinib	179							188															183																																	
	Etoposido	179																						183																																	

GRUPO TERAPEUTICO		AMINOGLUTETIMIDA	ANAGRELIDA	ANASTROZOL	BEXAROTENO	BICALUTAMIDA	BUSULFAN	CAPECITABINA	CICLOFOSFAMIDA	CLORAMBUCILO	CRIZOTINIB	DASATINIB	ERLOTINIB	ESTRAMUSTINA	ETOPOSIDO	EVEROLIMUS	EXEMESTANO	FLUDARABINA	FLUTAMIDA	GEFTINIB	HIDROXIUREA	IDARUBICINA	IMATINIB	LAPATINIB	LENALIDOMIDA	LETROZOL	LOMUSTINA	MEDROXIPROGESTERONA	MEGESTROL	MELFALAN	MERCAPTOPURINA	METOTREXATO	MITOTANO	NILOTINIB	PAZOPANIB	PROCAREAZINA	SORAFENIB	SUNITINIB	TALIDOMIDA	TAMOXIFENO	TEGAFUR	TEMOZOLOMIDA	TIOGUANINA	TOPOTECAN	TOREMIFENO	TRETINOINA	VINORELBINA					
TERAPIA ANTINEOPLÁSICA Y AGENTES INMUNOMODULADORES	ANTINEOPLÁSICOS	Mercaptopu- rina																																																		
	Metotrexato				184																		204									213					214												215			
	Mitomicina															216																																		218		
	Nilotinib	179									194	194											183	194										194			194	194									194					
	Oxaliplatino																																																			
	Paclitaxel								219																																									220	221	
	Pentostatina								222										223																																	
	Procarbazina																																																			
	Sorafenib	179							189																	203																										
	Sunitinib	179									194	194												183	194										194	194			194													
	Tamoxifeno	180		180					190									201																																		
	Temozolamida													200																																						

GRUPO TERAPEUTICO		AMINOGLUTETIMIDA	ANAGRELIDA	ANASTROZOL	BEXAROTENO	BICALUTAMIDA	BUSULFAN	CAPECTABINA	CICLOFOSFAMIDA	CLORAMBUCILO	CRIZOTINIB	DASATINIB	ERLOTTINIB	ESTRAMUSTINA	ETOPOSIDO	EVEROLIMUS	EXEMESTANO	FLUDARABINA	FLUTAMIDA	GEFTINIB	HIDROXIUREA	IDARUBICINA	IMATINIB	LAPATINIB	LENALIDOMIDA	LETROZOL	LOMUSTINA	MEDROXIPROGESTERONA	MEGESTROL	MELFALAN	MERCAPTOPURINA	METOTREXATO	MITOTANO	NILOTINIB	PAZOPANIB	PROCAREAZINA	SORAFENIB	SUNITINIB	TALIDOMIDA	TAMOXIFENO	TEGAFUR	TEMOZOLOMIDA	TIOGUANINA	TOPOTECAN	TOREMIFENO	TRETINOINA	VINORELBINA					
	Comida	306	307	308	309	310		311		312		313	314	315	316	317	318		319				319	320		321	372	322	323	324	325	326			327	328	329	330		331	332	333	334		335	336						
PRODUCTOS NATURALES	PRODUCTOS NATURALES	Zumo de pomelo	337		337		337				337	337	337		337	337							337												337,	338	337										337					
		Anís	340																																																	
		Antioxidantes	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341	341		
		Arnica	342																																																	
		Astrágalo	343																																																	
		Cafeína																																344																		
		Apio	347																																																	
		Fucus vesiculosus	348																																																	
		Ajo	349																																																	
		Jengibre	350																																																	
		OS NATURAL	Ginkgo	351																																																

1. La administración de antiácidos justo después de capecitabina produjo un aumento del 16 y 35% en el AUC y concentraciones plasmáticas de capecitabina, respectivamente. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción pero parece innecesario tomar precauciones especiales.

2. La solubilidad de dasatinib disminuye con el aumento del pH, por lo que su absorción puede disminuir si se administra con antiácidos. En sujetos sanos, el uso simultáneo de antiácidos con hidróxido de aluminio/magnesio y dasatinib redujo el AUC de una dosis única de dasatinib un 55% y la C_{max} un 58%. Sin embargo, cuando los antiácidos se administraron 2 horas antes de una dosis única de dasatinib, no se observaron cambios relevantes en la concentración o la exposición a dasatinib. Así pues, los antiácidos deben administrarse separados un mínimo de 2 horas de dasatinib.

3. La solubilidad de erlotinib disminuye a $pH < 5$. El efecto de los antiácidos en la absorción de erlotinib no se ha estudiado pero probablemente su absorción disminuya. Si es necesario un tratamiento con antiácidos en pacientes que reciben erlotinib, éstos deberían tomarse como mínimo 4 horas antes o 2 horas después de una dosis de erlotinib.

4. Los antiácidos que contienen sales de calcio, magnesio o aluminio pueden disminuir la absorción de estramustina por formación de sales insolubles. Para evitar este fenómeno, la administración de ambos fármacos debe separarse como mínimo 2 horas.

5. La solubilidad de gefitinib es pH-dependiente. El tratamiento con ranitidina en voluntarios sanos que también recibieron gefitinib disminuyó el AUC del citostático un 47%. Si se asocian antiácidos y gefitinib, deberían separarse mínimo 2 horas. Se desconoce el efecto de IBP sobre gefitinib.

6. La solubilidad de lapatinib es pH-dependiente, por lo que debería evitarse su coadministración con fármacos que aumenten el pH gástrico. Con esomeprazol el AUC de lapatinib disminuyó una media del 27% (rango 6-49%). Es preferible utilizar antiácidos a anti- H_2 o IBP; los antiácidos deberían separarse un mínimo de 2 horas de la administración de lapatinib.

7. La coadministración de dasatinib y anti- H_2 o IBP no está recomendada porque estos fármacos pueden reducir la exposición a dasatinib (su solubilidad es pH-dependiente). En un estudio la administración de famotidina 10 horas antes de una dosis única de dasatinib redujo el AUC y la C_{max} de dasatinib un 61 y 63%, respectivamente. Si es necesario aumentar el pH gástrico, utilizar antiácidos, y administrarlos como mínimo 2 horas antes o 2 horas después de la toma de dasatinib.

8. El AUC y la C_{max} de erlotinib disminuyeron un 33 y 55%, respectivamente, cuando erlotinib se coadministró con 300 mg de ranitidina. Cuando erlotinib se administró 2 horas antes o 10 horas después de ranitidina, el AUC y la C_{max} disminuyeron un 15 y 17%, respectivamente. Si es necesario el tratamiento concomitante de erlotinib y anti- H_2 , erlotinib debería tomarse 2 horas antes o 10 horas después de éstos.
9. Lomustina es sustrato de la isoenzima CYP2D6. Cimetidina inhibe esta isoenzima, por lo que puede potenciar la mielotoxicidad producida por lomustina (descrito un caso clínico).
10. En un estudio en 8 pacientes, cimetidina redujo la biodisponibilidad de melfalán oral un 30%. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.
11. Omeprazol es un inhibidor débil de la isoenzima hepática CYP1A2, responsable del metabolismo de anagrelida. Debido a la falta de datos se recomienda precaución con el uso concomitante.
12. Debería evitarse la asociación de erlotinib e IBP. La coadministración de erlotinib y omeprazol disminuyó el AUC y C_{max} de erlotinib un 46% y 61%, respectivamente. La separación en la administración de ambos fármacos no minimizó la interacción ya que la absorción de erlotinib depende del pH y la acción de omeprazol es muy duradera. No obstante, en un estudio donde se compararon los niveles plasmáticos de erlotinib en pacientes que recibían un antiácido o antiulceroso respecto a los pacientes que no lo recibían, no se observaron diferencias significativas. El uso de un fármaco antiácido o antiulceroso no pareció impactar en la supervivencia libre de progresión ni en la supervivencia global. Como precaución ante la falta de más datos, si es necesario aumentar el pH gástrico, podrían emplearse antiácidos o anti- H_2 (separados de erlotinib).
13. Omeprazol interfiere en la eliminación de metotrexato. Esta interacción sólo es relevante con altas dosis de metotrexato intravenoso.
14. Dos estudios muestran que la exposición a ciclofosfamida se reduce en presencia de ondansetrón (reducción del 15-17% en el AUC). No obstante, no se han realizado estudios para establecer el efecto de esta interacción.
15. La combinación de metoclopramida o un antagonista de los receptores 5-HT₃, como ondansetrón, con vinorelbina no modificó los parámetros farmacocinéticos del citostático. No obstante, el estreñimiento puede aumentar con la asociación de ondansetrón y vinorelbina.
16. Mercaptopurina se metaboliza por la tiopurina metiltransferasa (TPMT). La disminución de esta actividad enzimática conduce a una acumulación de metabolitos activos de 6-mercaptopurina, lo que se ha asociado a un mayor riesgo de mielosupresión grave. Mesalazina y sulfasalazina son inhibidores relativamente potentes de la actividad TPMT, por lo

que se recomienda monitorización periódica del hemograma en pacientes en tratamiento concomitante con ambos fármacos. En un estudio se observó una tendencia a mayor neutropenia severa en 10 pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con azatioprina o mercaptopurina cuando recibieron mesalazina. También se observó mayor concentración del nucleótido 6-tioguanina en sangre. Descrito un caso de eritrodisestesia palmo-plantar en una mujer de 29 años con enfermedad de Crohn en tratamiento con mesalazina que inició mercaptopurina.

17. Debido a que hay evidencia *in vitro* de que los derivados de aminosalicilatos (mesalazina, sulfasalazina,..) inhiben el enzima TPMT (tiopurina metiltransferasa, enzima que metaboliza tioguanina), éstos deben ser administrados con cuidado en aquellos pacientes que reciban tratamiento concomitante con tioguanina por un riesgo teórico de aumento de mielosupresión. Se recomienda monitorizar el hemograma estrechamente.

18. En un estudio en 15 pacientes con artritis reumatoide, la farmacocinética de metotrexato (7.5 mg semanales) no se alteró tras añadir sulfasalazina. Asimismo, la farmacocinética de sulfasalazina tampoco se modificó en presencia de metotrexato. No obstante, estudios clínicos en pacientes con artritis reumatoide han mostrado que el uso concomitante de metotrexato y sulfasalazina no aumenta la eficacia terapéutica de forma significativa y parece aumentar el riesgo de anemia por déficit de folatos. Además, sulfasalazina es un fármaco potencialmente hepatotóxico, por lo que los pacientes en tratamiento con ambos fármacos deben ser estrechamente monitorizados para detectar un posible incremento de hepatotoxicidad.

19. Sibutramina inhibe la recaptación de serotonina, por lo que combinada con un iMAO comporta un riesgo de toxicidad en el SNC o síndrome serotoninérgico (hipertensión, hipertermia, hiperreflexia, diaforesis, mioclonía, cambios en el estado mental, temblor,...). La asociación está contraindicada. Deberían pasar un mínimo de 2 semanas entre el final de un iMAO y el inicio de tratamiento con sibutramina, así como también 2 semanas entre la finalización de sibutramina y el inicio de un iMAO.

20. Debido a su mecanismo de acción, bexaroteno puede aumentar los efectos hipoglicémicos de los antidiabéticos orales o insulina cuando se coadministran.

21. Diferentes casos clínicos sugieren que los inhibidores de la tirosina quinasa (dasanitib, imatinib, sorafenib, sunitinib) pueden afectar la glucosa sanguínea. El mecanismo de esta acción se desconoce. Un estudio incluyó a 17 pacientes diabéticos y a 61 pacientes no diabéticos; se monitorizó la glucosa sanguínea. El 47% (8/17) de los pacientes diabéticos pudo discontinuar la medicación antidiabética, incluyendo insulina en algún paciente, y sólo un paciente tuvo hipoglucemia durante el tratamiento con sunitinib.

22. Los progestágenos pueden reducir la tolerancia a los carbohidratos, por lo que los pacientes diabéticos pueden requerir un aumento de la medicación hipoglucemiante.

23. Procarbazina es un iMAO débil. En estudios clínicos se ha observado mejoría de la tolerancia a la glucosa tras el uso concomitante de iMAOs e hipoglucemiantes orales, probablemente por la estimulación β -adrenérgica causada por los iMAOs. Así pues, se aconseja monitorizar las glicemias en pacientes diabéticos en tratamiento hipoglucemiante que inicien un iMAO.

24. En estudios *in vitro* lapatinib inhibió las isoenzimas CYP3A4 y CYP2C8. Debería evitarse el uso concomitante con fármacos metabolizados por el CYP3A4 (pimozida o quinidina) o CYP2C8 (repaglinida).

25. Capecitabina se metaboliza a fluorouracilo (5-FU). 5-FU y ácido folínico se usan conjuntamente en el tratamiento del cáncer, pero los niveles plasmáticos de 5-FU y la toxicidad pueden aumentar cuando se asocian ambos fármacos. Se recomienda monitorizar la toxicidad por 5-FU, especialmente en los ancianos. La dosis máxima tolerada (DMT) de capecitabina se modifica en presencia de ácido folínico (DMT sólo en regimen intermitente: 3000 mg/m²/día; combinada con ácido folínico: 2000 mg/m²/día).

26. Metotrexato es un antagonista del ácido fólico porque se une de forma reversible a la enzima dihidrofolato reductasa bloqueando la conversión de ácido fólico a tetrahidrofolato. El ácido fólico y folínico interfieren con los efectos terapéuticos y tóxicos de metotrexato. Evidencia preliminar muestra que los suplementos alimenticios de ácido fólico están relacionados con mayores dosis de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide. Los pacientes en tratamiento con metotrexato deberían evitar la ingesta sin supervisión o inadvertida de folatos; éstos a menudo forman parte de preparados multivitamínicos. La relación entre el ácido fólico/folínico y la eficacia/toxicidad de metotrexato no está clara. Cuando el metotrexato se administra a altas dosis, el ácido folínico debería administrarse 12-14 horas postinfusión para evitar toxicidad por metotrexato.

27. En estudios clínicos, los pacientes en tratamiento con bexaroteno limitaron la ingesta de vitamina A (a menos de 15.000 U/día) por la similitud de esta vitamina con bexaroteno (para evitar la posible toxicidad por retinoides).

28. Al igual que otros retinoides, la tretinoína no debe administrarse en combinación con la vitamina A porque los síntomas de hipervitaminosis A podrían agravarse.

29. Interacción establecida y clínicamente importante. El uso concomitante de aminoglutetimida y acenocumarol u otros anticoagulantes orales puede disminuir el efecto del anticoagulante, por lo que si es necesaria la asociación debe controlarse estrechamente el INR o TP. Puede ser necesario aumentar la dosis del anticoagulante para mantener el nivel de anticoagulación deseado. La magnitud del efecto parece estar relacionada con la dosis de aminoglutetimida. Al suspender el tratamiento con aminoglutetimida debería monitorizarse estrechamente el INR durante las primeras semanas y disminuir la dosis de anticoagulante si es necesario. Se desconoce el mecanismo de la interacción. La explicación más probable es que la aminoglutetimida induzca la actividad de las enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo de los anticoagulantes.

30. En estudios *in vitro* bicalutamida puede competir con los cumarínicos por su unión a proteínas plasmáticas. Se recomienda por lo tanto monitorizar el INR con la combinación.
31. En varios casos clínicos se describió un aumento del efecto anticoagulante cuando capecitabina se administró con warfarina. Tegafur es un profármaco de capecitabina, por lo que se espera el mismo efecto. Debería monitorizarse el INR.
32. Se ha observado un efecto anticoagulante aditivo en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia conteniendo ciclofosfamida, metotrexato y/o procarbazona en combinación con cumarínicos.
33. Según ficha técnica, hay que tener precaución si los pacientes en tratamiento con dasatinib reciben tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes. Los estudios de función plaquetar *in vivo* e *in vitro* sugieren que el tratamiento con dasatinib afecta de modo reversible a la activación de plaquetas y se han notificado acontecimientos hemorrágicos relacionados con el tratamiento, desde petequias y epistaxis a hemorragia digestiva y del SNC grado 3 ó 4.
34. El tiempo de protrombina (TP) aumentó en un paciente de 78 años en tratamiento crónico con warfarina tras iniciar etopósido y vindesina. Se recomienda monitorizar estrechamente la coagulación.
35. Descritos varios casos de aumento de TP en pacientes tratados con warfarina y flutamida, erlotinib, imatinib o gefitinib. Se recomienda monitorizar la coagulación.
36. Dos pacientes en tratamiento crónico con medroxiprogesterona (500mg bid) y 2 pacientes tratados con megestrol (160mg qd) recibieron una dosis única de 0.3 mg/kg de warfarina. La $t_{1/2}$ de warfarina aumentó un 71%, mientras que la velocidad de eliminación del cumarínico disminuyó un 35%. Cuando ambos fármacos se coadministran debería monitorizarse el INR.
37. El TP disminuyó de forma significativa en una mujer de 53 años en tratamiento crónico con acenocumarol (3 años) tras iniciar mercaptopurina. Se aumentó la dosis de acenocumarol. Tras finalizar mercaptopurina, el INR se cuadruplicó. En pacientes en tratamiento con ambos fármacos es necesario monitorizar estrechamente el INR o TP.
38. Mitotano induce el metabolismo hepático de warfarina, por lo que podrían ser necesarios ajustes de dosis. Se recomienda monitorizar el INR.
39. A pesar de que estudios *in vitro* demostraron que pazopanib inhibe las isoenzimas hepáticas CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2E1, estudios farmacológicos no han demostrado interacción entre pazopanib y warfarina.

40. Sorafenib inhibió la isoenzima CYP2C9 *in vitro*. No es posible descartar que sorafenib pueda aumentar las concentraciones de sustratos de CYP2C9 administrados de forma concomitante (warfarina, acenocumarol). En algunos pacientes que recibieron sorafenib y warfarina se describieron acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del INR. Es necesario controlar regularmente el INR o TP de pacientes que toman warfarina o acenocumarol y sorafenib.

41. El sangrado es un efecto adverso asociado al tratamiento con sunitinib, por lo que su asociación con cumarínicos debe hacerse con precaución. Debería monitorizarse el TP o INR en pacientes tratados con ambos fármacos.

42. En varios estudios el efecto anticoagulante de warfarina aumentó cuando se coadministró tamoxifeno. El posible mecanismo de interacción es la inhibición del CYP2C9 por tamoxifeno (esta isoenzima metaboliza al isómero S de warfarina). Se recomienda monitorizar el TP o INR. No existe evidencia de un aumento del efecto anticoagulante con toremifeno pero se recomienda precaución.

43. Un ensayo clínico de interacción realizado en sujetos sanos demostró que la coadministración de dosis repetidas de 1 mg de anagrelida y 75 mg de ácido acetilsalicílico una vez al día puede potenciar los efectos de antiagregación plaquetaria de cada medicamento en comparación con la administración de ácido acetilsalicílico en monoterapia. En algunos pacientes tratados concomitantemente con ácido acetilsalicílico y anagrelida se produjeron hemorragias mayores. En un estudio *in vitro* se observó un efecto antiplaquetario sinérgico entre ambos fármacos. En pacientes tratados con anagrelida con recuentos bajos de plaquetas o historia de sangrado, debería valorarse el riesgo/beneficio antes de iniciar ácido acetilsalicílico.

44. Etopósido se une a proteínas plasmáticas en un 97%. Los antiinflamatorios no esteroideos pueden desplazar a etopósido de su unión a proteínas plasmáticas. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

45. No deberían asociarse AINEs a altas dosis con metotrexato; deberían pasar 10 días tras la finalización del citostático antes de iniciar un AINE. La preexistencia de insuficiencia renal aumenta el riesgo de toxicidad. El mecanismo de acción de esta interacción puede ser la inhibición de la secreción tubular o el desplazamiento de la unión a proteínas de metotrexato por los AINEs. La secreción tubular de metotrexato está mediada por la recaptación basal por los transportadores OAT1 y OAT3. Los AINEs inhiben este transporte. Resultados *in vitro* muestran que los AINEs inhiben el transporte de metotrexato por transportadores MRP2 y MRP4 luminales. El uso concomitante con bajas dosis de metotrexato (7.5-20 mg/semana) y AINEs fue bien tolerada, por lo que parece segura la asociación. Se recomienda precaución.

46. Estudios *in vitro* han mostrado que clopidogrel inhibe a la isoenzima CYP2C9. Tamoxifeno se metaboliza parcialmente por esta isoenzima, por lo que sus efectos adversos (náuseas, vómitos, mareo, aumento de transaminasas, aumento del intervalo QT) podrían aumentar si se asocia a clopidogrel.

47. Fludarabina es un análogo de adenina. Alopurinol y dipiridamol inhiben la recaptación de adenosina y podrían prevenir la entrada de fludarabina al interior de las células, y, en consecuencia, reducir su efectividad.

48. Tretinoína se asocia con un efecto coagulante en leucemia promielocítica aguda, que puede estar potenciado con el uso de antifibrinolíticos. Se han descrito complicaciones trombóticas fatales con esta asociación. Se recomienda el empleo de sangre, plasma y plaquetas para profilaxis de sangrado en lugar de antifibrinolíticos en pacientes en tratamiento con tretinoína.

49. Hay estudios contradictorios sobre si el uso de epoetinas y talidomida aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos en pacientes con mieloma múltiple. Se recomienda precaución hasta que no se disponga de más datos.

50. La mayoría de estatinas se metabolizan por la isoenzima CYP3A4, por lo que su coadministración con aminoglutetimida (potente inductor del CYP3A4) podría conducir a un efecto subterapéutico. Pravastatina, pitavastatina y rosuvastatina se excretan principalmente por orina de forma inalterada, por lo que son los fármacos de elección.

51. En un estudio de fase I, abierto, la administración de atorvastatina y bexaroteno resultó en niveles aproximadamente un 45% más bajos de AUC y C_{max} de atorvastatina.

52. La mayoría de estatinas se metabolizan por la isoenzima CYP3A4, por lo que su coadministración con inhibidores del CYP3A4 (como imatinib, erlotinib, crizotinib, dasatinib, lapatinib y nilotinib) pueden aumentar los niveles plasmáticos de estatinas, llevando a un mayor riesgo de rabdomiolisis. La interacción podría minimizarse empleando pravastatina, pitavastatina o rosuvastatina, que se excretan principalmente inalteradas por orina.

53. El uso concomitante de pazopanib y simvastatina aumenta la incidencia de elevación de alanina aminotransferasa (ALT). Si esta transaminasa aumenta en pacientes tratados con ambos fármacos debería pararse el tratamiento con simvastatina y las dosis de pazopanib deberían reducirse según ficha técnica. Se recomienda precaución con el resto de estatinas.

54. En un estudio en 54 voluntarios sanos, la C_{max} y el AUC de simvastatina aumentaron un 37 y 20%, respectivamente, tras la administración de una dosis única de 100 mg de dasatinib.

55. Descrito un caso clínico de rabdomiolisis con la combinación erlotinib y simvastatina en una paciente con cáncer de pulmón no microcítico. Ambos fármacos son sustratos del CYP3A4, por lo que la coadministración podría comportar una competición por el metabolismo y un aumento de los niveles de simvastatina

56. Simvastatina es sustrato del CYP3A4 e imatinib es un inhibidor moderado de esta isoenzima. Cuando ambos fármacos se coadministraron, los parámetros C_{max} y AUC de simvastatina aumentaron 2 y 3.5 veces, respectivamente (estudio en 20 pacientes con leucemia mieloide crónica tratados con una dosis única de 40 mg de simvastatina y 7 días con 400 mg de imatinib). Se recomienda precaución cuando ambos fármacos se coadministran, monitorizando los posibles efectos adversos de simvastatina (rabdomiolisis, miopatía). Parece probable que imatinib interactúe del mismo modo con atorvastatina y lovastatina. Como regla general se debería recomendar a los pacientes en tratamiento con una estatina e imatinib que informaran de cualquier signo de miopatía y posible rabdomiolisis (dolor muscular no explicado por otras causas, debilidad, orina oscura). En estos casos se debería parar inmediatamente la estatina. Se recomienda las estatinas pravastatina, pitavastatina o rosuvastatina, por eliminarse principalmente por vía renal (no afectada por metabolismo hepático).

57. Bexaroteno sufre metabolismo oxidativo por el citocromo p450 (CYP3A4). Sus concentraciones plasmáticas y toxicidad aumentan en presencia de gemfibrozilo, que inhibe a la isoenzima CYP3A4. No se recomienda el tratamiento concomitante de bexaroteno y gemfibrozilo.

58. Descritos varios casos de neumonitis intersticial causada por ciclofosfamida cuando se coadministró filgrastim. Se necesitan más estudios para confirmar esta interacción. Se recomienda monitorizar la función pulmonar al coadministrar factores estimulantes de colonias y citostáticos con toxicidad pulmonar.

59. A pesar de que se ha descrito neutropenia de grado ≥ 3 (de acuerdo a National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) en el 35-45% de los pacientes con leucemia mielocítica crónica tratados con imatinib, existen datos conflictivos en el uso de filgrastim, ya que en los casos descritos no siempre ha revertido la neutropenia y en un estudio *in vitro* se observó que podía causar una proliferación aumentada de blastos en LMC avanzada.

60. Neutropenia es la toxicidad limitante de la dosis de topotecan. La administración de filgrastim concomitantemente con topotecan puede prolongar la neutropenia. Filgrastim debería iniciarse 24 horas después de la última dosis de topotecan.

61. Las concentraciones plasmáticas de amiodarona, dronedarona o quinidina (sustratos del CYP3A4) pueden teóricamente disminuir en presencia de aminoglutetimida (inductor del CYP3A4) y aumentar en presencia de imatinib, crizotinib, erlotinib y lapatinib (inhibidores del CYP3A4).

62. Tanto amiodarona como ciclofosfamida inducen toxicidad pulmonar, que podría ser potenciada cuando se coadministran ambos fármacos. Se han descrito 2 casos de toxicidad pulmonar grave, uno de ellos fatal. Los pacientes estaban en tratamiento con amiodarona y desarrollaron toxicidad pulmonar tras recibir regímenes de quimioterapia con ciclofosfamida.

63. Los antiarrítmicos pueden aumentar el intervalo QT. El tratamiento concomitante con crizotinib, dasatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib o sunitinib, que también pueden aumentar el intervalo QT, debería monitorizarse estrechamente.

64. Un paciente en tratamiento con metotrexato por psoriasis grave desarrolló lesiones dérmicas ulceradas tras iniciar amiodarona. La ulceración de las placas psoriásicas es una complicación rara del tratamiento con metotrexato, que puede ser la única evidencia de toxicidad. Se desconoce el mecanismo de acción. Se recomienda monitorizar la toxicidad de metotrexato en pacientes que inicien amiodarona.

65. Lomustina es un sustrato del CYP2D6. Los inhibidores de esta isoenzima, como fluoxetina, paroxetina, ritonavir, quinidina o cimetidina podrían aumentar los niveles plasmáticos de lomustina. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

66. Aminoglutetimida aumentó un 109% la eliminación de digitoxina en 5 pacientes. La causa más probable es el aumento del metabolismo hepático de digitoxina inducido por aminoglutetimida. No se espera este efecto con digoxina, ya que este fármaco se excreta principalmente por vía renal.

67. En un estudio en 13 pacientes, la absorción de digoxina disminuyó en presencia de radioterapia o diferentes agentes citostáticos (carmustina, ciclofosfamida, melfalan, citarabina, metotrexato). Este efecto acabó una semana después de la retirada del citostático. El daño del epitelio intestinal causado por la radioterapia y/o quimioterapia podría ser la causa.

68. Sorafenib y lapatinib inhiben la glicoproteína P en estudios *in vitro*. Por lo tanto podrían aumentar los niveles de digoxina, sustrato de la glicoproteína P.

69. La administración concomitante de lenalidomida (10mg qd) incrementó la exposición plasmática de digoxina (0.5 mg, dosis única) un 14%. Se desconoce si el efecto puede ser diferente en las condiciones de uso clínico (dosis terapéuticas más altas de lenalidomida y tratamiento concomitante con dexametasona). Por lo tanto, durante el tratamiento con lenalidomida se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de digoxina.

70. Anagrelida es un inhibidor de la fosfodiesterasa III. El uso concomitante con inhibidores de la fosfodiesterasa III como milrinona debería evitarse debido a un alto riesgo de efectos aditivos.

71. Posible hiperkalemia aditiva con la combinación de aliskiren y ciclofosfamida, especialmente en pacientes diabéticos y con insuficiencia renal. Es recomendable monitorizar la kalemia en estos pacientes.

72. Everolimus puede potenciar los efectos adversos de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (iECAs), principalmente angioedema. Deberían evitarse los fármacos que pueden causar angioedema en los pacientes tratados con everolimus e instruir a los pacientes para la autodetección de signos y síntomas de angioedema. En un estudio retrospectivo de 137 pacientes que recibieron inhibidores de mTOR e iECA, el 6.6% de los pacientes desarrollaron angioedema en comparación con el 1.2% de los pacientes en tratamiento con inhibidores de mTOR exclusivamente. Esta incidencia es superior a la encontrada en otro estudio en pacientes con arritmia ventricular, que fue del 0.2%. El mecanismo por el cual everolimus provoca angioedema es desconocido.

73. La coadministración de iMAOs como procarbazona está contraindicada durante el tratamiento con metildopa o simpaticomiméticos porque puede desencadenar crisis hipertensivas.

74. Gefitinib (inhibidor leve del CYP2D6) aumentó los niveles de metoprolol (sustrato del CYP2D6) un 35%. Este aumento podría ser potencialmente relevante para sustratos del CYP2D6 con estrecho margen terapéutico. Cuando sea necesario asociar estos sustratos del CYP2D6 con gefitinib, podría ser necesario disminuir su dosis.

75. Imatinib inhibe de forma débil a la isoenzima CYP2D6. Su coadministración con metoprolol (sustrato del CYP2D6) aumentó los parámetros C_{max} y AUC del antihipertensivo aproximadamente un 23%. No parece necesario ajustar la dosis, pero se recomienda monitorizar la toxicidad de metoprolol.

76. Muchos antagonistas del calcio son sustratos de la isoenzima CYP3A4. Aminoglutetimida (inductor del CYP3A4) puede disminuir sus niveles plasmáticos, mientras que imatinib (inhibidor del CYP3A4) los puede aumentar.

77. Los antagonistas del calcio (verapamilo, dihidropiridinas o diltiazem) son inhibidores leves del CYP3A4 y glicoproteína P, por lo que pueden aumentar los niveles plasmáticos de everolimus.

78. Se ha descrito neuropatía periférica y piedras en la vesícula biliar cuando imatinib se coadministró con dihidropiridinas.

79. Los niveles de sorafenib fueron 3 veces mayores en presencia de felodipino en un paciente.

80. Erlotinib, everolimus, imatinib, lapatinib, metotrexato, nilotinib, pazopanib y topotecan son sustratos de la glicoproteína P. Su coadministración con inhibidores de la glicoproteína P (como ciclosporina y verapamilo) debería hacerse con precaución, a pesar de que no se han descrito efectos clínicos.

81. Verapamilo y ciclosporina son inhibidores moderados del CYP3A4 y de la glicoproteína P. Everolimus es sustrato de ambos. La coadministración de verapamilo (80 mg tid durante 6 días) con una dosis única de 2 mg de everolimus aumentó el AUC y la C_{max} de everolimus 3.5 y 2.3 veces respectivamente. Se recomienda precaución cuando no puede evitarse la administración concomitante de everolimus e inhibidores potentes/moderados del CYP3A4 y/o glicoproteína P, pudiéndose considerar la reducción de dosis de everolimus a 5 mg diarios o 5 mg cada dos días. Sin embargo, no hay datos clínicos con este ajuste de dosis y por ello se recomienda realizar un estrecho control de las reacciones adversas. .

82. Una mujer sufrió hiponatremia grave 10 meses después de iniciar tratamiento con aminoglutetimida. Su medicación antihipertensiva habitual era bendroflumetiazida y cloruro potásico. La causa hipotética de esta interacción es un efecto inhibitorio de la aminoglutetimida en la síntesis de aldosterona, así como una pérdida de sodio causada por el diurético. En pacientes en tratamiento con aminoglutetimida y un diurético deberían monitorizarse los electrolitos.

83. Los fármacos que disminuyen la excreción renal de calcio, como los diuréticos tiazídicos y toremifeno, aumentan el riesgo de hipercalcemia.

84. Las tiazidas pueden potenciar el efecto mielosupresivo de los citostáticos. En un estudio en 14 pacientes con cáncer de mama tratados con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo se observaron mayores porcentajes de mielosupresión cuando se coadministraron tiazidas. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

85. La asociación de mitotano y espironolactona está contraindicada porque espironolactona puede impedir la acción de mitotano. Una mujer con síndrome de Cushing tratada con furosemida, clorpropamida, digoxina y espironolactona inició tratamiento con mitotano para reducir los niveles de cortisol. No se observó ningún efecto clínico. Tras 24-48 horas de interrupción de espironolactona aparecieron diarrea y náuseas severas (toxicidad por mitotano). Se desconoce el mecanismo de acción de esta interacción.

86. Una mujer de 57 años tratada con metotrexato y triamtereno experimentó mielosupresión. La causa podría ser un efecto inhibitorio aditivo en la dihidrofolato reductasa. Debería evitarse coadministrar ambos fármacos.

87. Descrito un caso de hepatotoxicidad grave pero reversible en una mujer de 45 años (afectada de esclerodermia, hipertensión pulmonar y artropatía) con la combinación metotrexato subcutáneo (20 mg semanales) y bosentán (la paciente recibió 3 dosis de metotrexato subcutáneo). La función hepática fue normal durante los 13 meses de monoterapia con bosentán, un mes con metotrexato oral 10 mg/semana combinado con bosentán y 1 mes con metotrexato oral 20 mg/semana y bosentán. Se suspendieron ambos fármacos y la

función hepática se normalizó en 4 semanas. Bosentán se interrumpió de forma permanente y un mes más tarde se reinició metotrexato oral 20 mg/semana (junto a sildenafil 50 mg bid). El perfil hepático se mantuvo normal tras 6 meses de seguimiento. Se desconoce el mecanismo exacto de interacción entre bosentán y metotrexato. Metotrexato puede causar un aumento transitorio y asintomático de transaminasas. Tras un uso prolongado se han reportado casos de fibrosis hepática y cirrosis. Se han descrito elevaciones de transaminasas en pacientes tratados con bosentán (elevación dosis dependiente) y casos raros de cirrosis y fallo hepático inexplicables en pacientes con múltiples comorbilidades y tratados con bosentán durante más de 12 meses. Hasta que no existan más datos la administración concomitante de metotrexato y bosentán debería hacerse con precaución y monitorización periódica de enzimas hepáticas.

88. Debería monitorizarse la función hepática en pacientes tratados con tretinoína y metotrexato, ya que ambos fármacos son hepatotóxicos y se han descrito varios casos tras 1-4 semanas de tratamiento concomitante.

89. Tegafur se metaboliza parcialmente por la isoenzima CYP2A6, por lo que debería administrarse con precaución en combinación con sustratos o inhibidores de esta isoenzima, como metoxipsoralen.

90. El tratamiento estrogénico está contraindicado porque podría anular el efecto farmacológico de este fármaco.

91. Los anticonceptivos orales se metabolizan por la isoenzima CYP3A4, por lo que los inductores o inhibidores de esta isoenzima pueden modificar su eficacia. Así pues se recomiendan métodos anticonceptivos no hormonales, de barrera, en estos pacientes.

92. Los efectos adversos gastrointestinales son frecuentes en pacientes tratados con anagrelida, y este fenómeno puede disminuir la absorción de los anticonceptivos orales.

93. Lenalidomida no afecta al CYP3A4, pero se administra frecuentemente con dexametasona, inductor de esta isoenzima, por lo que la eficacia de los anticonceptivos orales puede disminuir. Además, la administración de lenalidomida y anticonceptivos orales aumenta el riesgo de tromboembolismo y tiene efecto teratógeno. Las mujeres en edad fértil deberían usar 2 métodos anticonceptivos durante el tratamiento con lenalidomida y hasta 4 semanas después de su retirada.

94. El uso concomitante de talidomida y anticonceptivos orales aumenta el riesgo de tromboembolismo. Además, debido al perfil teratógeno de talidomida, las mujeres en edad fértil deberían usar 2 métodos anticonceptivos durante el tratamiento con talidomida y hasta 4 semanas después de su retirada.

95. La solubilidad de metotrexato aumenta con pH alcalino. La alcalinización de la orina aumenta la fracción ionizada del fármaco, que se disuelve y no se reabsorbe. En un estudio incluyendo a 70 pacientes, las concentraciones plasmáticas de metotrexato disminuyeron un 73% tras 48 h y un 76% tras 72 h con alcalinización urinaria con bicarbonato sódico e hidratación.

96. Alfuzosina no debería administrarse con inhibidores potentes/moderados de la isoenzima CYP3A4 porque sus niveles plasmáticos pueden aumentar.

97. Los inhibidores de la fosfodiesterasa III (sildenafil, vardenafil, tadalafil) se metabolizan por la isoenzima CYP3A4, por lo que los inductores (aminoglutetimida) o inhibidores (imatinib, crizotinib, erlotinib, lapatinib) pueden disminuir o aumentar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, respectivamente. Se recomienda precaución hasta que se disponga de más información.

98. Aminoglutetimida aumenta el metabolismo hepático de dexametasona. El tratamiento concomitante con estos fármacos puede ser beneficioso al inicio pero una duración mayor de 5-7 días de aminoglutetimida puede disminuir la $t_{1/2}$ de dexametasona de 4 a 2 h, por lo que pueden ser necesarias mayores dosis de dexametasona. Si es necesario un tratamiento prolongado con glucocorticoides y aminoglutetimida, hidrocortisona sería el corticoide de elección.

99. Dexametasona induce la isoenzima CYP3A4, disminuyendo los niveles plasmáticos de fármacos que se metabolizan por dicha isoenzima. Se recomienda precaución.

100. Dexametasona puede aumentar la hepatotoxicidad aguda de altas dosis de metotrexato. En una comparación retrospectiva en niños con tumores cerebrales tratados sólo con metotrexato (24 pacientes) o con metotrexato + dexametasona (33 pacientes), no hubo diferencias en mielotoxicidad ni ocurrieron edemas cerebrales graves en ningún grupo. No obstante, los enzimas hepáticos se elevaron más en el grupo que recibió dexametasona (AST 76 U/L vs. 19 U/L; ALT 140 vs. 39 U/L). Este efecto no fue causado por diferencias en niveles plasmáticos de metotrexato.

101. En un análisis retrospectivo en 11 pacientes con cáncer de tiroides en tratamiento con levotiroxina, 8 pacientes que habían sido sometidos previamente a tiroidectomía total sufrieron elevaciones de TSH e hipotiroidismo clínico tras recibir imatinib. A pesar de aumentar la dosis de levotiroxina un 200%, sólo se revirtió el hipotiroidismo en 3 pacientes. La función tiroidea volvió a la normalidad tras interrumpir imatinib. Se desconoce el mecanismo exacto de la interacción, pero se postula que imatinib, de igual forma que rifampicina, induce el metabolismo de levotiroxina por inducción de glucuroniltransferasa, resultando en un aumento de los niveles séricos de TSH. Los pacientes sometidos a tiroidectomía no pueden responder a estos cambios y desarrollan hipotiroidismo. Así pues, al iniciar imatinib en pacientes con levotiroxina se recomienda monitorizar los signos y síntomas de hipotiroidismo y los niveles séricos de tiroxina y TSH. Considerar aumentar la dosis de levotiroxina antes de iniciar un tratamiento con imatinib en pacientes sometidos a tiroidectomía.

102. En un estudio aleatorizado en pacientes con cáncer de mama tratados con aminoglutetimida sola o en combinación con danazol, el grupo tratado con la combinación tuvo menor tasa de respuestas. Danazol aumenta las concentraciones de estradiol, que contrarresta el efecto supresor estrogénico de aminoglutetimida.

103. La administración de neomicina oral (500mg cada 6 horas durante 3 días) redujo la exposición de metotrexato un 50%. Los aminoglucósidos orales pueden causar mala absorción, por lo que pueden disminuir la absorción de citostáticos orales. Sólo hay datos con metotrexato. Precaución.

104. Azitromicina tiene mínimos efectos sobre el CYP3A4 y es el macrólido de elección en presencia de citostáticos que son sustratos del CYP3A4. Claritromicina, eritromicina o telitromicina son inhibidores potentes del CYP3A4 y deberían evitarse.

105. Se realizó un estudio retrospectivo de cohortes para estimar el riesgo clínico de interacción entre vinorelbina y claritromicina. Se buscaron registros informatizados de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que recibieron vinorelbina en el Hospital Universitario de Fukui entre el 30 de mayo de 2003 y el 31 de enero de 2008. Se recogieron un total de 12 (63.2%) y 11 (27.5%) episodios de neutropenia de grados 3-4 entre los pacientes tratados y no tratados con claritromicina, respectivamente. La incidencia de neutropenia de grado 4 fue mayor en el grupo tratado con claritromicina que en el que no la recibió (31.6% vs 2.5%, $p=0.0033$). Si es posible debería evitarse claritromicina en pacientes que iniciarán vinorelbina.

106. En un estudio en 16 voluntarios sanos, el AUC y la C_{max} de una dosis única de 2 mg de everolimus aumentaron 2 y 4.4 veces, respectivamente, en presencia de eritromicina (500 mg tid durante 9 días). Everolimus es sustrato de la isoenzima CYP3A4 y de la glicoproteína P. Eritromicina es inhibidor de ambas proteínas. El tratamiento concomitante de everolimus e inhibidores potentes del CYP3A4 y/o glicoproteína P no se recomienda. En el caso de que sea necesaria la coadministración de ambos fármacos podría ser necesario reducir la dosis de everolimus con monitorización estrecha de la toxicidad.

107. Everolimus, imatinib, lapatinib, metotrexato, nilotinib, pazopanib y toptecan son sustratos de la glicoproteína P. Eritromicina y claritromicina son inhibidores de esta proteína, por lo que puede alterar las concentraciones y/o distribución de dichos citostáticos.

108. Se han descrito casos de toxicidad grave en pacientes en tratamiento con metotrexato que iniciaron penicilinas. Metotrexato se excreta por filtración glomerular y secreción tubular; las penicilinas pueden interferir con la secreción tubular de metotrexato. Además, metotrexato se transporta por los transportadores de aniones orgánicos (OAT 1 Y 3), localizados en la membrana basolateral del túbulo proximal. Las penicilinas también utilizan los mismos transportadores, por lo que pueden inhibir de forma competitiva el

transporte de metotrexato. Los casos descritos en oncología han sucedido con altas dosis intravenosas del citostático, por lo que es probable que la interacción de penicilinas con dosis orales de metotrexato tenga poca relevancia clínica.

109. La exposición y C_{max} de ciprofloxacino disminuyeron un 47% y 46%, respectivamente, en un estudio farmacocinético con ciclofosfamida oral. No obstante, los niveles plasmáticos de ciprofloxacino se mantuvieron siempre superiores a la CMI (concentración mínima inhibitoria), por lo que la interacción carece de relevancia clínica. La causa de la interacción se desconoce (la quimioterapia podría dañar la mucosa intestinal, disminuyendo la absorción de las quinolonas).

110. Erlotinib se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP3A4 y parcialmente por CYP1A2. La coadministración de erlotinib y ciprofloxacino (un inhibidor leve del CYP3A4 y moderado del CYP1A2) aumentó el AUC y C_{max} de erlotinib un 39% y 17%, respectivamente. La C_{max} y el AUC de los metabolitos activos de erlotinib también aumentaron un 48% y 60%, respectivamente. Se desconoce la importancia clínica de dicha interacción. Deberían monitorizarse los efectos adversos de erlotinib.

111. Flutamida se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP1A2, y en menor medida por la isoenzima CYP3A4. Ciprofloxacino es un inhibidor del CYP1A2, por lo que podría aumentar las concentraciones plasmáticas de flutamida. Se desconoce la relevancia clínica.

112. Dos pacientes tratados con metotrexato ($12g/m^2$) debido a un osteosarcoma y ciprofloxacino (500 mg bid) experimentaron altos niveles plasmáticos de metotrexato y toxicidad dermatológica, hepática, renal y hematológica. Se desconoce la causa de la interacción. Por vía oral se utilizan dosis de citostático mucho menores por lo que parece improbable una interacción.

113. Se estudió el efecto de cotrimoxazol sobre mercaptopurina (6MP) en un grupo de niños en tratamiento de mantenimiento por leucemia linfoblástica aguda. Se midió el nivel del metabolito activo de 6MP, 6-tioguanina nucleótido (6TGN), y se comparó con la dosis de 6MP y la neutropenia en presencia y ausencia de cotrimoxazol. En niños que no tomaban cotrimoxazol, la concentración de 6TGN mostró una correlación significativa positiva con la dosis de mercaptopurina y una correlación significativa negativa con el número absoluto de neutrófilos. En los niños que tomaban el antibiótico ambas relaciones se perdieron. Esto sugiere que cotrimoxazol puede interferir en la absorción y la citotoxicidad de mercaptopurina, por lo que podría alterar su efecto antileucémico.

114. Descritos algunos casos de aumento de toxicidad de metotrexato (mielotoxicidad, pancitopenia, anemia megaloblástica) cuando se asoció a cotrimoxazol o trimetoprim. Posibles mecanismos de acción de esta interacción: i) inhibición aditiva de dihidrofolato reductasa por trimetoprim, ii) desplazamiento de la unión a proteínas plasmáticas o iii) disminución de la secreción tubular de metotrexato por sulfametoxazol. Debería monitorizarse la toxicidad de metotrexato con la combinación.

115. El metotrexato se une parcialmente a la albúmina sérica, por lo que su toxicidad podría incrementarse al ser desplazado por fármacos con alta afinidad por proteínas plasmáticas, como sulfamidas. Asimismo, las sulfamidas pueden reducir la eliminación renal de metotrexato. Se ha observado toxicidad hematológica y gastrointestinal tanto con dosis bajas como altas de metotrexato.

116. Las tetraciclinas pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de metotrexato por un mecanismo desconocido. Se han descrito algunos casos de toxicidad hematológica, gastrointestinal y dermatológica. Aunque la combinación no está contraindicada, se recomienda precaución y monitorización de las concentraciones plasmáticas de metotrexato.

117. La asociación de tetraciclinas y tretinoína debe evitarse porque puede provocar un efecto aditivo en el aumento de la presión intracranial.

118. En un estudio en 3 grupos de receptores de médula ósea, el Grupo A (n=5) recibió metronidazol y busulfan de forma concomitante; el Grupo B (n=9) recibió busulfan durante 2 días y después busulfan y metronidazol de forma concomitante durante 2 días más. El Grupo C (n=10) recibió busulfan sin metronidazol. Las concentraciones plasmáticas de busulfan fueron un 87% mayores en el grupo A en comparación con el grupo C. En el grupo B, las concentraciones de busulfan fueron un 79% mayores durante el tratamiento con metronidazol en comparación con busulfan solo (sin metronidazol). En el grupo A, se observaron bilirrubina y transaminasas hepáticas elevadas en todos los pacientes. Un paciente murió de fallo multiorgánico, 3 desarrollaron enfermedad veno-oclusiva y 1 desarrolló cistitis hemorrágica. En el grupo B, 6 pacientes experimentaron elevaciones en la función hepática, pero no hubieron notificaciones de enfermedad veno-oclusiva hepática. La eliminación de busulfan disminuyó un 46% en un paciente con LMA que recibió busulfan como un régimen de acondicionamiento pre-trasplante y metronidazol. Se recomienda evitar la asociación, buscando una alternativa a metronidazol.

119. Una niña de 9 años presentó encefalopatía con convulsiones y alucinaciones 6 horas después del cuarto ciclo de ciclofosfamida. Había recibido metronidazol para tratar una colitis causada por *Clostridium difficile*. El posible mecanismo de la interacción es una inhibición de la aldehído deshidrogenasa causada por metronidazol, que podría provocar la acumulación de metabolitos tóxicos de ciclofosfamida. Este parece ser el único caso reportado de esta interacción potencial, y la relevancia clínica no está clara. Son necesarios más estudios.

120. Los niños tratados con altas dosis de melfalán y ácido nalidíxico tenían mayor riesgo de enterocolitis hemorrágica mortal.

121. Fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol se metabolizan principalmente por la isoenzima CYP3A4, por lo que sus niveles podrían disminuir en presencia de aminoglutetimida, inductor potente del CYP3A4. Precaución ante la falta de estudios.

122. Itraconazol, ketoconazol, miconazol, posaconazol y voriconazol son inhibidores potentes del CYP3A4. Fluconazol inhibe moderadamente el CYP3A4, por lo que su efecto puede ser menor. Podría ser necesario disminuir la dosis cuando se coadministra un antifúngico azólico con un citostático metabolizado por el CYP3A4. Los efectos adversos deberían monitorizarse.

123. Fluconazol inhibe el metabolismo de ciclofosfamida. En un estudio retrospectivo en 22 niños, los 9 tratados con fluconazol (5mg/kg/día vía oral o endovenosa) tuvieron una eliminación de ciclofosfamida un 43% menor que los 13 niños no tratados con fluconazol. Los niños no recibían ningún otro fármaco que afectara al metabolismo de ciclofosfamida. Fluconazol inhibe la isoenzima CYP2C9, por lo que puede disminuir la formación del metabolito activo 4-hidroxíciclofosfamida; también inhibe el CYP3A4 (aunque en menor grado que otros antifúngicos azólicos), por lo que podría disminuir la formación de metabolitos inactivos tóxicos. Se necesitan más estudios para determinar si la inhibición de la formación del metabolito activo de ciclofosfamida por fluconazol disminuye la eficacia del citostático.

124. Aumento del riesgo de toxicidad de tretinoína. Descrito un caso de toxicidad con la asociación en un niño de 4 años, que se resolvió al parar fluconazol o disminuir la dosis de tretinoína un 70%. Puede ser necesario disminuir la dosis de tretinoína. Monitorizar posibles signos y síntomas de toxicidad por tretinoína (fatiga, debilidad, fiebre, cefalea, vómitos, ...). El posible mecanismo es la inhibición del metabolismo de tretinoína por fluconazol (inhibe las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4). Se estudió *in vitro* el efecto de fluconazol en el metabolismo de tretinoína (en microsomas hepáticos humanos). Fluconazol inhibió un 60-90% el metabolismo de tretinoína mediado por citocromo de una forma concentración-dependiente.

125. La administración de itraconazol y busulfan produce una reducción en la eliminación de este último del 25%, lo que incrementa el riesgo de efectos adversos: mielosupresión, cistitis hemorrágica, neurotoxicidad. En pacientes en tratamiento con ambos fármacos es necesario monitorizar signos y síntomas de toxicidad por busulfan. Fluconazol no modifica la eliminación de busulfan.

126. Hay alguna evidencia de que itraconazol, comparado con fluconazol, aumenta la toxicidad de ciclofosfamida. En un estudio en pacientes sometidos a TMO alogénico, los tratados con itraconazol (200 mg/día IV o 2.5 mg/kg/8h VO) tenían mayores cifras de bilirrubina y creatinina en los primeros 20 días post-trasplante que los tratados con fluconazol (400 mg/día IV).

127. En presencia de itraconazol, el AUC de gefitinib aumentó un 80% en voluntarios sanos. Gefitinib se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4. Su metabolito activo principal, el O-desmetil gefitinib se produce vía CYP2D6. Ante la falta de datos precaución con inhibidores potentes del CYP3A4 por riesgo de toxicidad.

128. Descritos varios casos de hipercalcemia con la combinación tretinoína-itraconazol o voriconazol. La etiología de esta interacción no se conoce con totalidad. En humanos tretinoína se metaboliza principalmente por las isoenzimas CYP2C9 y 3A4. Itraconazol y voriconazol son potentes inhibidores del CYP3A4, por lo que podrían haber provocado un aumento del AUC de tretinoína.

129. Aumento de riesgo de neurotoxicidad e íleo paralítico. El posible mecanismo de la interacción es la inhibición de las enzimas del citocromo P450 encargadas del metabolismo de alcaloides de la vinca por itraconazol. Es posible que itraconazol inhiba la glicoproteína P, responsable de aumentar la excreción de los alcaloides de la vinca. Se ha notificado muerte en un paciente tratado con la combinación vinorelbina-itraconazol. Se recomienda precaución y estrecha monitorización (parestesias, debilidad muscular, íleo paralítico).

130. En un estudio en 136 niños, el tratamiento concomitante de ketoconazol y altas dosis de busulfan (como parte del régimen de acondicionamiento) se identificó como posible factor de riesgo para desarrollar enfermedad veno-oclusiva hepática. Son necesarios más estudios para confirmarlo, pero se recomienda precaución.

131. La C_{max} y el AUC de crizotinib aumentaron 1.4 y 3.2 veces, respectivamente, en un estudio con una dosis única de 150 mg de crizotinib y 200 mg bid de ketoconazol.

132. En un estudio en 18 pacientes que recibieron 20 mg diarios de dasatinib y 200 mg de ketoconazol, la C_{max} y el AUC de dasatinib aumentaron 4 y 5 veces, respectivamente. Utilizar otros antifúngicos sin o con mínimos efectos sobre el CYP3A4. Si ambos fármacos deben coadministrarse, considerar reducir la dosis de dasatinib a 20 mg/día (en pacientes tratados con 100 mg/día) o 40 mg/día (en pacientes que reciben 140 mg/día) y monitorizar estrechamente al paciente de una posible toxicidad aguda por dasatinib (diarrea, hemorragia, rash cutáneo, mielosupresión, retención de líquidos, etc).

133. La coadministración de erlotinib y ketoconazol (200 mg bid durante 5 días) aumentó el AUC de erlotinib aproximadamente un 67%. Se recomienda utilizar otro antifúngico sin efectos o con menor efecto sobre el CYP3A4. Si es necesario utilizar ketoconazol, monitorizar los efectos adversos relacionados con erlotinib (diarrea, rash cutáneo,...). El laboratorio recomienda una reducción de erlotinib en decrementos de 50 mg o interrupción temporal si aparecen efectos graves.

134. En un estudio en 32 pacientes en tratamiento con etopósido y ketoconazol (200 mg qd), el AUC de etopósido aumentó un 20% en presencia del antifúngico.

135. El AUC de everolimus aumentó 15.3 veces (intervalo 11.2-22.5) y la C_{max} 4.1 veces (intervalo 2.6-7) en presencia de ketoconazol. El tratamiento concomitante de everolimus e inhibidores potentes del CYP3A4 y/o glicoproteína P no se recomienda.

136. En un estudio abierto, aleatorizado, cruzado en 14 voluntarios sanos, los parámetros C_{max} y AUC de imatinib aumentaron un 26 y 40%, respectivamente cuando recibieron una dosis única de 400 mg de ketoconazol y una dosis única de 200 mg de imatinib. Utilizar otros antifúngicos con mínimos efectos sobre el CYP3A4. Si es necesaria la combinación, se recomienda precaución y monitorizar posibles efectos adversos de imatinib (retención de líquidos, ganancia de peso, náuseas, vómitos, neutropenia). Podría ser necesario disminuir la dosis de imatinib.

137. En voluntarios sanos que recibieron ketoconazol, a dosis de 200 mg dos veces al día, durante 7 días, la exposición sistémica a lapatinib (100 mg al día) aumentó aproximadamente 3.6 veces y la semivida aumentó 1.7 veces. Además de sustrato del CYP3A4, lapatinib es un sustrato para las proteínas de transporte glicoproteína P y BCRP. Los inhibidores (ketoconazol, itraconazol, quinidina, verapamil, ciclosporina, eritromicina) y los inductores (rifampicina, Hierba de San Juan) de estas proteínas pueden alterar la exposición y/o distribución de lapatinib.

138. En un estudio en 5 pacientes, la C_{max} y AUC de lenalidomida aumentaron 6.9 y 12 veces, respectivamente en presencia de itraconazol (100 mg qd). Precaución al asociar lenalidomida con antifúngicos azólicos hasta que no hayan más datos.

139. La exposición de nilotinib en sujetos sanos aumentó 3 veces cuando se administró conjuntamente con ketoconazol (400 mg/día durante 6 días). Por lo tanto, deberá evitarse el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. Si es necesario la coadministración de ambos fármacos, considerar reducir la dosis de nilotinib a una vez al día. No existen estudios clínicos con esta dosis ajustada, pero los estudios farmacocinéticos predicen que con esta dosis ajustada se obtendrían niveles plasmáticos similares a los obtenidos con dosis plena sin presencia de inhibidores.

140. La administración concomitante de pazopanib (400 mg una vez al día) con un inhibidor potente de CYP3A4 y glicoproteína P, ketoconazol (400 mg una vez al día) durante 5 días consecutivos, produjo un incremento medio del AUC(0-24) y de la C_{max} de pazopanib en un 66% y un 45% respectivamente, en comparación con la administración de pazopanib solo (400 mg una vez al día durante 7 días). La comparación de parámetros farmacocinéticos de C_{max} y AUC(0-24) tras la administración de 800 mg de pazopanib solo y tras la administración de 400 mg de pazopanib junto con 400 mg de ketoconazol indica que en presencia de un inhibidor potente de CYP3A4 y P-gp, la reducción de dosis a 400 mg de pazopanib una vez al día producirá en la mayoría de los pacientes una exposición sistémica similar a la observada tras la administración de 800 mg de solo pazopanib una vez al día. Sin embargo, algunos pacientes puede presentar una exposición sistémica a pazopanib mayor a la observada tras la administración de 800 mg de pazopanib solo. Se puede considerar reducir la dosis de pazopanib a 400 mg qd en presencia de inhibidores potentes del CYP3A4.

141. En voluntarios sanos, la administración concomitante de una dosis única de sunitinib y ketoconazol aumentó un 49 y 51% la C_{max} y el AUC de sunitinib y de su metabolito activo. Se recomienda cambiar ketoconazol por otro antifúngico con menos o nulo efecto sobre esta isoenzima. Si es necesario administrar ketoconazol se recomienda reducir la dosis de sunitinib hasta un mínimo de 37.5 mg diarios.

142. Topotecan es un sustrato de la glicoproteína P. Su administración concomitante con 15 mg/kg de ciclosporina A, inhibidor de la glicoproteína P causó un aumento de 2-3 veces en el AUC de topotecan. No se ha estudiado la administración conjunta de ketoconazol o ritonavir y topotecan pero podrían causar similares aumentos en los niveles del citostático. Si es necesario su coadministración debería monitorizarse estrechamente los efectos adversos (anemia, trombocitopenia, náuseas, vómitos, diarrea).

143. El AUC de tretinoína aumentó un 72% en 13 pacientes que recibieron 400-1200 mg de ketoconazol 1 h antes de la administración de tretinoína (día 29 de un régimen de 4 semanas con tretinoína). El uso concomitante de tretinoína y ketoconazol puede provocar un aumento del AUC de tretinoína, pudiendo aumentar la toxicidad de tretinoína (cefalea, fiebre, fatiga, debilidad, etc). El posible mecanismo es una inhibición del metabolismo de tretinoína por ketoconazol (inhibidor del CYP450).

144. Se ha notificado un caso de erupción pustular inusual en un paciente con LMC que recibió altas dosis de imatinib (800 mg/día) por crisis blásticas y después voriconazol por aspergilosis pulmonar invasiva. En el momento de la erupción dérmica los niveles de imatinib eran elevados (dos veces los niveles normales).

145. Las concentraciones plasmáticas de metotrexato aumentaron un 300-500% en dos niños tratados también con anfotericina B. Anfotericina B puede causar insuficiencia renal, por lo que puede disminuir la excreción renal de metotrexato y por lo tanto, aumentar sus niveles plasmáticos.

146. Rifampicina es un potente inductor de la isoenzima CYP3A4 y disminuye los niveles de sustratos de esta isoenzima cuando se coadministran. Estas reducciones pueden conllevar efectos subterapéuticos. Rifabutina tiene menos efecto inductor, pero no hay estudios farmacocinéticos en combinación con quimioterapia.

147. Cuando imatinib se administra junto a inductores potentes del CYP3A4, considerar un aumento de dosis del citostático del 50%.

148. Cuando sunitinib se coadministra con inductores potentes del CYP3A4, considerar aumentar la dosis de sunitinib gradualmente (en intervalos de 12.5 mg), dependiendo de la seguridad y tolerabilidad individual, hasta un máximo de 87.5 mg.

149. Rifampicina es un potente inductor de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2B6. Ambas isoenzimas participan en el metabolismo de ciclofosfamida. Se desconoce la relevancia clínica pero se recomienda precaución.

150. Tras 8 días de administración de 600 mg de rifampicina la C_{max} y el AUC de una dosis única de dasatinib disminuyeron un 81 y 82%, respectivamente.

151. La coadministración de erlotinib y rifampicina, un inductor potente del CYP3A4, disminuyó el AUC de erlotinib un 67-80%; también aumentó de forma significativa el aclaramiento de erlotinib (unas 3 veces el valor normal). La asociación debería evitarse. Si es necesaria la asociación, considerar aumentar paulatinamente la dosis de erlotinib (en intervalos de 2 semanas) hasta 450 mg monitorizando estrechamente la seguridad del paciente.

152 En presencia de rifampicina, el AUC de everolimus disminuyó un 64%. Debería evitarse la combinación de everolimus e inductores potentes del CYP3A4. Si es necesaria la asociación, considerar un aumento de la dosis de everolimus en aumentos de 5 mg a un máximo de 20 mg/día.

153. En un estudio de interacción administrando una dosis diaria de 600 mg de rifampicina (potente inductor del CYP3A4) y una dosis única de exemestano 25 mg, el AUC de exemestano disminuyó en un 54% y la C_{max} en un 41%.

154. Gefitinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4. El metabolito principal 0-desmetilgefitinib se produce vía CYP2D6. En voluntarios sanos, la coadministración con rifampicina produjo un descenso del 83% en el AUC de gefitinib.

155. Catorce voluntarios sanos recibieron dosis múltiples de 600 mg diarios de rifampicina (8 días), seguidos de una dosis única de 400 mg de imatinib. El parámetro aclaramiento de imatinib aumentó 3.8 veces (385%), mientras que la C_{max} y AUC disminuyeron un 54 y 74%, respectivamente. Si es necesario coadministrar ambos fármacos, considerar aumentar la dosis de imatinib un mínimo del 50% para mantener la eficacia terapéutica, monitorizando estrechamente la respuesta clínica.

156. Rifampicina, inductor potente del CYP3A4, disminuyó la C_{max} y el AUC de nilotinib un 64% y un 80%, respectivamente. La ficha técnica de nilotinib sugiere que un aumento de dosis parece improbable que compense la interacción.

157. La administración de rifampicina durante 5 días antes de administrar una dosis única de sorafenib dio lugar a una reducción promedio del 37% en el AUC de sorafenib. Se desconoce la relevancia clínica. Considerar tratamientos alternativos a rifampicina sin efecto sobre el CYP3A4. Los fármacos inductores potentes del CYP3A4 (rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, dexametasona) sólo deben ser administrados concomitantemente tras una evaluación minuciosa del beneficio-riesgo. Si el uso concomitante de ambos fármacos es clínicamente necesario, debe monitorizarse la eficacia de sorafenib.

158. En voluntarios sanos, la administración concomitante de una dosis única de sunitinib y rifampicina provocó una disminución del 23 y 46% en la C_{max} y AUC de sunitinib y de su metabolito activo. Se recomienda administrar un fármaco alternativo a rifampicina, con menor o nulo potencial inductor enzimático. No obstante, si es necesario administrar rifampicina, se recomienda aumentar la dosis de sunitinib. La dosis puede aumentarse en incrementos de 12.5 mg, en función de la seguridad y tolerabilidad individual, hasta una dosis máxima de 87.5 mg.

159. Tamoxifeno se metaboliza principalmente por las isoenzimas CYP2C8/9, CYP2D6 y CYP3A4. Rifampicina es un inductor potente del CYP3A4 y del CYP2C8/9. En un estudio en 10 voluntarios sanos, una dosis de 600 mg de rifampicina durante 5 días redujo el AUC y C_{max} de una dosis única de tamoxifeno (80 mg) un 85% y 55%, y redujo la $t_{1/2}$ un 44%. Rifampicina también redujo los niveles de N-desmetiltamoxifeno, el metabolito activo de tamoxifeno, un 62%. No se recomienda la administración concomitante de ambos fármacos.

160. En un estudio en 9 voluntarios sanos, los parámetros AUC, C_{max} y $t_{1/2}$ de toremifeno disminuyeron un 87%, 55% y 44%, respectivamente, en presencia de rifampicina. El parámetro AUC de N-demeltoremifeno disminuyó un 80%.

161. Los pacientes tratados con estavudina o didanosina e hidroxiurea tienen riesgo aumentado de pancreatitis, acidosis láctica, neuropatía y hepatomegalia con esteatosis. Debería considerarse cambiar estavudina/didanosina por otros antiretroviral. Si no es posible, la función hepática debería monitorizarse estrechamente.

162. Los inhibidores de proteasa e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos a nucleótidos se metabolizan principalmente por la isoenzima CYP3A4. Aminoglutetimida es un potente inductor del CYP3A4, por lo que podría disminuir los niveles plasmáticos de estos antiretrovirales.

163. Nevirapina y efavirenz son inductores potentes del CYP3A4, por lo que su coadministración con citostáticos orales que son sustrato de esta isoenzima puede provocar concentraciones subterapéuticas.

164. Ritonavir es un inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4, por lo que podría aumentar las concentraciones plasmáticas de citostáticos metabolizados principalmente por esta isoenzima, causando toxicidad.

165. Un estudio en 46 pacientes con linfoma no-Hodgkin y VIH en tratamiento con ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido para comparar la incidencia de neutropenia e infección entre inhibidores de la proteasa (IP) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos (NNRTI) concluyó que había mayor incidencia de infecciones que requerían hospitalización en el grupo tratado con IP (48% vs 25%). Había una diferencia similar en la incidencia de neutropenia de grado IV (54% vs 38%) y los neutrófilos de los días 10 y 14 eran

significativamente menores en los pacientes tratados con IP, resultando en retrasos de la administración de quimioterapia en el 16% de los ciclos (vs 9% en el grupo con NNRTI). No obstante, no hubo diferencia en la supervivencia libre de enfermedad, en la respuesta a la quimioterapia o en la supervivencia global entre ambos grupos. La posible causa podría ser la inhibición del metabolismo de algunos citostáticos mediado por los IP o la inhibición de la glicoproteína P.

166. Podría ser necesario disminuir la dosis de dasatinib a 20 mg/día (en pacientes que toman 100 mg/día) o a 40 mg/día (en pacientes que toman 140 mg/día) en presencia de un inhibidor de la proteasa y monitorizar los efectos adversos de dasatinib.

167. Podría ser necesario reducir la dosis de erlotinib. Deberían monitorizarse los efectos adversos con la asociación.

168. Los IP, inhibidores potentes del CYP3A4, pueden reducir el metabolismo e incrementar los niveles de imatinib. No obstante el AUC y las concentraciones en estado estacionario de imatinib en 11 pacientes en tratamiento crónico fueron similares antes y al tercer día de recibir 600 mg de ritonavir. Diversas enzimas participan en el metabolismo de imatinib; en consecuencia, pueden aparecer vías de eliminación alternativas en el tratamiento crónico con imatinib. Son necesarios más estudios; hasta entonces se recomienda utilizar otros fármacos con mínimos efectos sobre el CYP3A4. Si ambos fármacos deben coadministrarse, se recomienda precaución y monitorizar posibles efectos adversos de imatinib (retención de líquidos, ganancia de peso, náuseas, vómitos, neutropenia).

169. No hay datos clínicos disponibles, pero en base a los estudios farmacocinéticos la dosis de nilotinib podría reducirse a una única dosis diaria.

170. Podría ser necesario reducir la dosis de sunitinib (la dosis mínima son 37.5 mg/día en tumores renales o del estroma gastrointestinal y 25 mg en tumores neuroendocrinos pancreáticos).

171. La combinación de interferon- α y capecitabina disminuyó la dosis máxima tolerada de capecitabina de 3000mg/m² a 2000mg/m².

172. En un estudio incluyendo a 10 pacientes con mieloma múltiple, la administración de interferon- α 2 horas antes de la infusión de ciclofosfamida disminuyó la eliminación de ciclofosfamida un 65% en comparación con la administración de interferon 24 horas después de la infusión de ciclofosfamida.

173. La administración de interferon- α antes o durante el tratamiento con hidroxiurea se ha asociado a un mayor riesgo de lesiones dérmicas (ulceración vasculítica y gangrena).

174. El uso concomitante de interferon- α y melfalán se asocia con una mayor incidencia de efectos adversos.

175. Un hombre con mieloma múltiple desarrolló una hipoplasia de médula ósea grave 5 semanas tras la administración de talidomida (200mg) y peginterferon- α -2b. Ambos fármacos pueden suprimir la médula ósea; por lo tanto la asociación podría potenciar este efecto.

176. Mercaptopurina se metaboliza por el enzima inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y tiopurina metiltransferasa (TPMT). Ribavirina inhibe a IMPDH llevando a un riesgo aumentado de mielotoxicidad, ya que pueden acumularse los metabolitos responsables de esta toxicidad.

177. Brivudina y sorivudina inhiben la dihidropiridina deshidrogenasa, responsable del metabolismo de las fluoropirimidinas (tegafur y capecitabina). En presencia de brivudina/sorivudina la toxicidad de las fluoropirimidinas puede aumentar. La coadministración está contraindicada y se recomienda un período de lavado de 4 semanas desde el final del tratamiento con brivudina y el inicio de capecitabina/tegafur.

178. Vacunar con vacunas de virus vivos atenuados a un paciente inmunodeprimido puede causar infecciones graves o fatales. En un paciente en tratamiento con un citostático deberían evitarse las vacunas vivas hasta un mínimo de 3 meses después del final de la quimioterapia.

179. Aminoglutetimida es un inductor potente de la isoenzima CYP3A4, por lo que las concentraciones plasmáticas de los citostáticos metabolizados por esta isoenzima podrían disminuir. Si es necesaria la asociación podría requerirse un aumento de la dosis del citostático mientras se monitorizan los efectos adversos.

180. En un estudio realizado en 6 pacientes, aminoglutetimida disminuyó los niveles plasmáticos de tamoxifeno un 73% y aumentó la eliminación un 222%, posiblemente por inducción del metabolismo de tamoxifeno. Tamoxifeno no afectó a la farmacocinética de aminoglutetimida. Aminoglutetimida es un inductor del CYP3A4, por lo que el probable mecanismo de la interacción es inducción del metabolismo hepático de tamoxifeno. No se ha observado alteración de la farmacocinética de tamoxifeno con letrozol o anastrozol. En teoría, la combinación de un antagonista de estrógenos como el tamoxifeno, y un inhibidor de la aromatasas debería proporcionar un beneficio adicional en el tratamiento de las neoplasias dependientes de hormonas. Sin embargo, ningún ensayo clínico ha confirmado todavía que sea así. Sería preferible utilizar estos fármacos de manera secuencial, en lugar de hacerlo de manera concomitante.

181. En un estudio en 56 mujeres aleatorizadas a recibir anastrozol + gefitinib (n=27) o placebo + gefitinib (n=29) durante 4-6 semanas, la combinación de anastrozol y gefitinib se toleró bien. No obstante, una paciente de 63 años con cáncer de mama metastásico tratado con anastrozol y gefitinib desarrolló hepatotoxicidad grave. Tras retirar gefitinib las transaminasas volvieron a niveles normales. Se hipotetiza que anastrozol (inhibidor de las isoenzimas CYP1A2, CYP2C8/9 y CYP3A4) podría reducir el metabolismo de gefitinib.

182. Asparaginasa debería administrarse 9-10 días antes de una dosis de metotrexato o tras el tratamiento con metotrexato porque puede reducir o suprimir el efecto de metotrexato (este efecto supresor continúa hasta que las concentraciones de asparaginasa son indetectables).
183. Imatinib es un inhibidor de la isoenzima CYP3A4, por lo que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de citostáticos metabolizados principalmente por esta vía.
184. La hepatotoxicidad causada por metotrexato podría estar potenciada en presencia de bexaroteno. Debería monitorizarse la función hepática con esta combinación.
185. La farmacocinética de ciclofosfamida se afecta por la administración previa de busulfan, aumentando el riesgo de enfermedad veno-oclusiva hepática. Se observa menor incidencia de enfermedad veno-oclusiva cuando la administración de la primera dosis de ciclofosfamida se retrasa más de 24 horas desde la última dosis de busulfan.
186. Se ha descrito un caso fibrosis pulmonar intersticial grave con resultado fatal en un hombre de 59 años con leucemia linfocítica crónica que murió con el tratamiento secuencial de melfalan y busulfan. Se sugirió que la toxicidad pulmonar causada por melfalán podría haber sido potenciada por busulfan.
187. Cinco pacientes en tratamiento concomitante con busulfan (2mg qd) y tioguanina (80mg qd) desarrollaron varices esofágicas con alteración de la función hepática. Un paciente murió y tres sangraron.
188. Los parámetros AUC y C_{max} de erlotinib aumentaron en presencia de capecitabina. Se recomienda precaución, así como monitorizar los efectos adversos.
189. Sorafenib inhibió a las enzimas CYP2B6 y CYP2C8 *in vitro*. A pesar de que no se ha estudiado la relevancia clínica de esta interacción, se necesita precaución cuando sorafenib se coadministra con sustratos del CYP2B6 (bupropion, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida o metadona) y sustratos del CYP2C8 (paclitaxel, repaglinida).
190. Un estudio multicéntrico evaluó el riesgo de tromboembolismo en 705 pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno que iniciaron un régimen de quimioterapia incluyendo el metotrexato, ciclofosfamida y fluorouracilo. En el grupo de quimioterapia y tamoxifeno, un 13.6% de las pacientes tuvieron tromboembolia frente a 2.6% en el grupo de tamoxifeno.
191. En un estudio que incluyó a 243 pacientes con cáncer avanzado de pulmón de células pequeñas tratados con etopósido y cisplatino, los pacientes tratados con megestrol ganaron mayor peso. Sin embargo, la tasa de supervivencia global fue similar después de un año y los pacientes en tratamiento con megestrol tuvieron menor respuesta al cisplatino. En otro estudio, no se encontraron diferencias entre los pacientes tratados o no con megestrol. Se necesitan más estudios para evaluar la relevancia clínica de esta interacción.

192. Cisplatino puede alterar la función renal y por lo tanto disminuir la eliminación de melfalan. Debería monitorizarse la función renal.
193. Cisplatino puede disminuir la eliminación renal de metotrexato ocasionando mayor incidencia de toxicidad. Las concentraciones plasmáticas de metotrexato deberían monitorizarse estrechamente.
194. Ambos fármacos pueden prolongar el intervalo QT, por lo que se recomienda evitar la asociación o precaución. Este efecto se potencia cuando también coexisten hipokalemia o hipomagnesemia.
195. El AUC de fluorouracilo disminuyó dos veces en combinación con docetaxel. En contraposición, la farmacocinética de docetaxel no se modificó. No obstante, no se observó interacción cuando capecitabina se administró con paclitaxel.
196. La coadministración de docetaxel y sorafenib aumentó la exposición de sorafenib un 36-80% y la C_{max} un 16-32%. Se desconoce el mecanismo de esta interacción. Se recomienda precaución cuando ambos fármacos se administran y los efectos adversos de docetaxel deberían monitorizarse estrechamente.
197. Once adultos con leucemia refractaria recibieron la combinación de 6-mercaptopurina y doxorubicina y desarrollaron fallo hepático. Doxorubicina podría haber potenciado la hepatotoxicidad de 6-mercaptopurina.
198. Sorafenib aumentó la exposición de doxorubicina un 21%. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Debería monitorizarse la toxicidad por doxorubicina.
199. La administración concomitante de talidomida y doxorubicina puede aumentar el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP). En un estudio con 100 pacientes afectados de mieloma múltiple que recibieron un regimen de quimioterapia basado en dexametasona, doxorubicina, vincristina, ciclofosfamida, cisplatino y etopósido con o sin talidomida, 14 de los 50 pacientes en el brazo de talidomida desarrollaron TVP en comparación con 2 pacientes en el brazo sin talidomida. En otro estudio en 192 pacientes que recibieron un regimen de quimioterapia incluyendo talidomida con o sin doxorubicina, se observó una mayor incidencia de TVP en el brazo de doxorubicina (16% vs 2.5%).
200. En un estudio en fase I, 16 pacientes con glioma recibieron erlotinib (a dosis de 100 y 250 mg/día), mientras que 14 pacientes recibieron erlotinib y temozolomida (150 mg/m², hasta 200 mg/m² durante 5 días). Con la dosis más baja de erlotinib (100mg/día), el grupo tratado también con temozolomida, la C_{max} y AUC de erlotinib y su metabolito OSI-420 fueron 49% y 50% menor, respectivamente. Con la dosis de erlotinib de 250 mg/día, la diferencia fue al revés: el grupo tratado con temozolomida tenía un AUC 45% mayor. La

relevancia clínica y el mecanismo de la interacción se desconocen. Los efectos adversos más frecuentes con la combinación fueron rash, fatiga y diarrea, que generalmente fueron leves-moderados.

201. La combinación de tamoxifeno y exemestano fue bien tolerada en 2 estudios incluyendo a 32 y 18 mujeres con cáncer de mama. A pesar de la ausencia de interacción la combinación de estos fármacos (antagonista estrogénico + inhibidor aromatasas) no ha demostrado beneficio clínico.

202. Vinorelbina puede potenciar la toxicidad sobre las mucosas de fluorouracilo.

203. Un estudio de fase I incluyendo a 31 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico refractario o recurrente tratados con gefitinib y sorafenib, los parámetros farmacocinéticos de sorafenib no se modificaron, aunque la C_{max} y AUC de gefitinib disminuyeron un 26% y 38%, respectivamente. Los principales efectos adversos de esta combinación fueron de grado I/II.

204. Imatinib causa retención de líquidos; metotrexato se distribuye al tercer espacio, por lo que su eliminación podría ser menor en presencia de imatinib. Descrito un caso clínico de una mujer de 48 años que inició tratamiento con imatinib y metotrexato por leucemia linfoblástica y desarrolló ascitis y derrame pleural. Las concentraciones de metotrexato fueron indetectables 20 días tras la última dosis.

205. No se recomienda la asociación de irinotecan y etopósido porque en un estudio de fase I tres pacientes con linfoma no-Hodgkin desarrollaron hepatotoxicidad de grado ≥ 2 y no alcanzaron respuesta.

206. Pazopanib inhibe UGT1A1 por lo que la coadministración con fármacos sustratos de esta isoenzima, como irinotecán, debe hacerse con precaución.

207. Sorafenib puede inhibir la glucuronidación de irinotecán a SN-38 (su metabolito activo). En un estudio en 18 pacientes, la farmacocinética de irinotecan no se alteró en presencia de sorafenib. Hasta que no se disponga de más datos debería monitorizarse la toxicidad de irinotecan si se coadministra sorafenib.

208. Lapatinib inhibe las isoenzimas hepáticas CYP3A4, BCRP y la glicoproteína P. Pazopanib es un sustrato de estas proteínas. La coadministración de lapatinib y pazopanib aumentó los niveles de pazopanib un 50-60%.

209. Topotecan es un sustrato de la BCRP. Lapatinib inhibe a esta proteína.

210. Si letrozol y tamoxifeno se administran conjuntamente, la eficacia de letrozol deben ser controlada, debido a que sus concentraciones en plasma podría disminuir un 38% en presencia de tamoxifeno. En teoría, la combinación de un antagonista de estrógenos como el tamoxifeno y un inhibidor de la aromatasa debería proporcionar un beneficio adicional en el tratamiento de las neoplasias dependientes de hormonas. Sin embargo, ningún ensayo clínico ha confirmado todavía que sea así. Sería preferible utilizar estos fármacos de manera secuencial, el lugar de hacerlo de manera concomitante.

211. Aminoglutetimida disminuyó significativamente las concentraciones plasmáticas de medroxiprogesterona y megestrol mediante la inducción de su metabolismo hepático. Podría ser necesario duplicar la dosis.

212. Las concentraciones plasmáticas de tamoxifeno y su metabolito desmetiltamoxifeno disminuyeron ligeramente en presencia de medroxiprogesterona en 20 mujeres con cáncer de mama. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

213. Es estudios *in vitro* metotrexato inhibe la xantina oxidasa. La coadministración de mercaptopurina (75 mg/m^2) y metotrexato (20 mg/m^2) por vía oral aumentó el AUC y las concentraciones plasmáticas de mercaptopurina un 31% y 26%, respectivamente. Deberían monitorizarse los efectos adversos de mercaptopurina; podría ser necesario un ajuste de dosis.

214. Descritos 3 casos de insuficiencia renal con la combinación de procarbazona y metotrexato. La función renal volvió a la normalidad tras la retirada de metotrexato o cuando una segunda dosis de metotrexato se retrasó. Son necesarios más estudios para confirmar si esta combinación aumenta el riesgo de insuficiencia renal. Se ha sugerido esperar 72 horas entre ambos fármacos para evitar insuficiencia renal.

215. Debería monitorizarse la hepatotoxicidad en pacientes que reciben retinoides y metotrexato. Se han descrito casos de toxicidad tras 1-4 semanas de asociación.

216. Etopósido aumenta la toxicidad pulmonar de mitomicina.

217. Un estudio retrospectivo incluyó 94 pacientes en tratamiento con tamoxifeno y quimioterapia (mitomicina, mitoxantrona y metotrexato) y 45 tratados con quimioterapia sin tamoxifeno. El grupo que recibió tamoxifeno presentó mayor riesgo de síndrome hemolítico urémico, trombocitopenia, anemia o insuficiencia renal. Se necesitan más estudios para sacar conclusiones sobre esta interacción.

218. Cuatro pacientes con cáncer de pulmón no microcítico desarrollaron disnea grave y aguda tras recibir quimioterapia incluyendo vinorelbina y mitomicina. La coadministración de ambos fármacos está contraindicada.

219. Los efectos adversos son más frecuentes cuando paclitaxel se administra antes que ciclofosfamida en comparación con su administración después o simultáneamente.

220. Tretinoína inhibe CYP2C8 *in vitro*. CYP2C8 está implicado en el metabolismo de paclitaxel. Se recomienda monitorizar los efectos adversos de paclitaxel cuando ambos fármacos se administran conjuntamente.

221. Se recomienda monitorizar neuropatía con la combinación de paclitaxel y vinorelbina.

222. Se han descrito casos de cardiotoxicidad con resultado fatal cuando se asociaron altas dosis de ciclofosfamida con pentostatina en pacientes sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos. La función cardíaca era normal antes del tratamiento. Los pacientes también recibieron carmustina y etopósido. Estudios previos en ratas mostraron un aumento de la tasa de muertes cuando fueron tratadas con la combinación de ciclofosfamida y pentostatina comparado con pentostatina en monoterapia. Sin embargo, en otros estudios en pacientes con LLC, la combinación ciclofosfamida 600 mg/m² + pentostatina 2 o 4 mg/m² y rituximab 375 mg/m² fue efectiva y bien tolerada o causó toxicidad leve-moderada. Se desconoce la toxicidad con dosis bajas de ciclofosfamida, por lo que se recomienda precaución y monitorizar a los pacientes para detectar signos precoces de cardiotoxicidad.

223. Aumento de la toxicidad pulmonar fatal en 4 de 6 pacientes en tratamiento con pentostatina y fludarabina para leucemia linfocítica crónica refractaria.

224. Varios estudios han demostrado que tiotepa inhibe la conversión de ciclofosfamida a hidroxíciclofosfamida, disminuyendo así la eficacia de la ciclofosfamida. En otro estudio farmacocinético, cuando tiotepa se administró 1 hora antes que ciclofosfamida, la C_{max} y el AUC de 4-hidroxíciclofosfamida disminuyeron un 62% y 26%, respectivamente, comparado con la administración de tiotepa 1 hora después de ciclofosfamida. Así pues, tiotepa puede reducir la eficacia y toxicidad de ciclofosfamida.

225. En los ensayos clínicos la administración concomitante de ciclofosfamida empeora la cardiotoxicidad de trastuzumab.

226. En los ensayos clínicos la coadministración de antraciclinas y trastuzumab aumenta el riesgo y la gravedad de la insuficiencia cardíaca.

227. Debido al efecto inhibitor de MAO de procarbazona y la similitud en la estructura química de ciclobenzaprina con antidepresivos tricíclicos, la asociación de procarbazona y ciclobenzaprina está contraindicada debido al riesgo de crisis hipertensivas (dolor de cabeza, convulsiones,...).

228. Descrito un caso de intoxicación por metotrexato en un paciente que inició tratamiento con dantroleno. Dantroleno o su metabolito 5-hidroxicantroleno podrían haber alterado la excreción renal o la unión a proteínas plasmáticas de metotrexato.

229. Ciclofosfamida tiene actividad anticolinesterasa por la inhibición de la colinesterasa de una manera irreversible. Se han descrito varios casos de aumento de efecto de succinilcolina (insuficiencia respiratoria y apnea) en pacientes tratados con ciclofosfamida. Se recomienda extrema precaución si se administra ciclofosfamida hasta 10 días antes de la administración de succinilcolina.

230. Alopurinol modera algunos efectos de fluorouracilo. Esta interacción no parece ser clínicamente significativa pero se recomienda evitar el uso concomitante de capecitabina (metabolizada a fluorouracilo) y alopurinol.

231. Existen datos contradictorios sobre si alopurinol aumenta el efecto antitumoral de ciclofosfamida. Estudios farmacocinéticos han mostrado un aumento del 37.5% (1.5-110%) en las concentraciones plasmáticas de los metabolitos activos de ciclofosfamida. En otro estudio en niños, la $t_{1/2}$ de ciclofosfamida se duplicó en los tratados con alopurinol en comparación con los niños que no lo recibieron. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en 4 hospitales, la mielotoxicidad fue mayor en los pacientes tratados con alopurinol (57.7% vs. 18.8%). Un estudio aleatorizado diseñado como seguimiento del anterior no halló diferencias. El tratamiento concomitante de alopurinol y ciclofosfamida debería hacerse con precaución hasta que se disponga de más datos.

232. Mercaptopurina y azatioprina se metabolizan por 3 rutas diferentes: i) a nucleótidos de 6-tioguanina (asociados con la actividad inmunosupresora); ii) nucleótidos de 6-metilmercaptopurina (asociados con hepatotoxicidad) y iii) metabolitos de ácido 6-tioúrico. El enzima xantina oxidasa metaboliza mercaptopurina y azatioprina a nucleótidos de 6-tioguanina. Alopurinol inhibe la xantina oxidasa, por lo que aumenta la toxicidad por mercaptopurina y azatioprina cuando se coadministran. Es una interacción bien documentada, clínicamente significativa y potencialmente fatal. Se recomienda reducir la dosis de mercaptopurina y azatioprina un 67-75%. A pesar de esta reducción de dosis puede observarse toxicidad hematológica. Otra alternativa sería la sustitución de mercaptopurina por tioguanina. Por otro lado, esta interacción se ha usado para potenciar la respuesta clínica de mercaptopurina/azatioprina en pacientes que preferiblemente metabolizan estos fármacos a metabolitos nucleótidos de 6-metilmercaptopurina.

233. Tioguanina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ácido úrico. Podría ser necesario un ajuste de dosis de fármacos antigotosos. Se prefiere alopurinol a fármacos uricosúricos y no se requiere ajuste de dosis de tioguanina.

234. Probenecid disminuye la secreción renal de metotrexato en el túbulo proximal, por lo que aumenta sus niveles plasmáticos (3-4 veces). La combinación debe evitarse si es posible. Si es necesario administrar ambos fármacos, se recomienda monitorizar los niveles séricos de metotrexato.

235. El glutatión participa en el metabolismo de paracetamol y busulfán. No se recomienda la administración de paracetamol 72 h antes y durante el tratamiento con busulfán porque el metabolismo del citostático podría reducirse.

236. La ficha técnica de imatinib recomienda precaución cuando este fármaco se coadministra con paracetamol, ya que imatinib inhibe la glucuronidación de paracetamol *in vitro*. Descrito un caso de muerte en una mujer que tomaba regularmente paracetamol tras iniciar imatinib. No obstante, no se observaron diferencias en los parámetros farmacocinéticos de paracetamol en 12 pacientes tratados con imatinib. Son necesarios más estudios para determinar la seguridad de la combinación, especialmente con dosis elevadas o frecuentes de paracetamol.

237. Crizotinib, erlotinib, imatinib y lapatinib inhiben el metabolismo del fentanilo y alfentanilo por vía CYP3A4. Se recomienda monitorizar la toxicidad del mórfico (náuseas, vómitos, depresión respiratoria).

238. La administración conjunta de inhibidores de la MAO y depresores del sistema nervioso central se ha asociado con hipotensión, insuficiencia respiratoria, coma, hipertermia y arritmias. Por lo tanto, los opiáceos no debe iniciarse en pacientes tratados con procarbazona y dentro de los 14 días después de la retirada del iMAO. Las benzodiazepinas, mivacurio, morfina o codeína pueden utilizarse con precaución si son necesarios.

239. La administración de moclobemida durante 4 días y rizatriptan el día 4, aumentó la exposición a rizatriptan (el AUC un 119%, la C_{max} un 41% y el AUC del metabolito activo más del 400%).

240. Eletriptan es el único triptan metabolizado por CYP3A4. El uso concomitante con inhibidores del CYP3A4 aumenta el riesgo de efectos adversos causados por el triptan. No debería administrarse eletriptan dentro de las siguientes 72 h tras la administración de inhibidores potentes/moderados del CYP3A4.

241. La administración de derivados ergotamínicos con inductores potentes del CYP3A4, como aminoglutetimida, podría disminuir su exposición causando efecto subterapéutico.

242. Los derivados ergotamínicos se metabolizan por la isoenzima CYP3A4 y tienen estrecho margen terapéutico. El uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 aumenta el riesgo de ergotismo. Deberían considerarse tratamientos alternativos con triptanes. Precaución con inhibidores moderados del CYP3A4.

243. La coadministración de iMAOs (como procarbazona) y fármacos con actividad simpaticomimética (como antiepilépticos, antidepresivos, anfetaminas o algunos antiparkinsonianos) o inhibidores del metabolismo de catecolaminas (como inhibidores de la COMT o de la MAO B), se ha asociado con hipotensión, depresión respiratoria, coma, hiperpirexia y arritmia por un incremento de los niveles de catecolaminas en la hendidura sináptica. Debido a ello, estos fármacos no deben iniciarse en pacientes en tratamiento con procarbazona. Debe esperarse como mínimo 14 días desde la finalización del tratamiento de procarbazona y el inicio de alguno de estos fármacos. Además, de 83 pacientes tratados con procarbazona, 20 sufrieron reacciones de hipersensibilidad. Estos 20 pacientes también se encontraban en tratamiento con antiepilépticos, mostrando una relación dosis dependiente. Los autores sugieren que los antiepilépticos pueden inducir los metabolitos de procarbazona responsables de la relación de hipersensibilidad.

244. Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína y fenobarbital son potentes inductores del CYP3A4 por lo que pueden disminuir las concentraciones de los citostáticos metabolizados por dicha isoenzima a niveles subterapéuticos. Pueden ser necesarios incrementos de dosis y una estrecha monitorización de los efectos adversos. En el caso de suspender el tratamiento con un inductor potente, debe disminuirse la dosis del citostático a la utilizada antes de iniciar el inductor. Los antiepilépticos no inductores de dicha isoenzima (levetiracetam, lamotrigina o ácido valproico) son de elección.

245. Ciclofosfamida es un profármaco y es metabolizado a sus metabolitos activos por el CYP2B6 y CYP2C6. Además es metabolizado a sus metabolitos inactivos, que son responsables de su toxicidad, por el CYP3A4. Los inductores del CYP2B6 y del CYP3A4 pueden desequilibrar la proporción de metabolitos de ciclofosfamida. Sin embargo, no se ha observado que dicho efecto tenga repercusión clínica.

246. Un estudio investigó la influencia de antiepilépticos inductores de la isoenzima CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina) en la farmacocinética de imatinib (600 mg/día) en pacientes (n=224) con glioblastoma (también recibían 1g/día de hidroxurea). Un grupo de pacientes recibió tratamiento con antiepilépticos inductores, otro antiepilépticos no inductores (ácido valproico, levetiracetam, lamotrigina) y un grupo no recibió antiepilépticos. La C_{min} de imatinib se redujo 2.9 veces en pacientes en tratamiento con antiepilépticos inductores del CYP3A4 en comparación con los otros grupos. La C_{min} del metabolito se redujo poco, pero la reducción fue significativa en los pacientes tratados con antiepilépticos inductores. Los autores recomiendan cambiar estos antiepilépticos por otros no inductores de esta isoenzima, o si no es posible, aumentar la dosis de imatinib.

247. En un estudio en voluntarios sanos que recibieron lapatinib y carbamazepina, el AUC de lapatinib aumentó un 72%. En pacientes que reciben lapatinib y un inductor potente del CYP3A4 la dosis de lapatinib podría aumentarse gradualmente de 1250 mg a 4500 mg/día (cuando se combina con capecitabina) o de 1500 mg a un máximo de 5500 mg/día (cuando se asocia a letrozol), dependiendo de la tolerancia o toxicidad.

248. El tratamiento concomitante de busulfan y fenitoína disminuye las concentraciones de busulfan en un 15%, probablemente por inducción de la glutatión-S-transferasa. No obstante esta interacción es clínicamente aceptada y los ensayos clínicos han usado esta combinación para prevenir convulsiones por altas dosis de busulfan.

249. La toxicidad de fenitoína aumenta, así como sus niveles plasmáticos en presencia de capecitabina. Posibles mecanismos de la interacción: i) inhibición de la isoenzima CYP2C9 por capecitabina; ii) inhibición de la actividad del ácido fólico por capecitabina (el ácido fólico puede ser un cofactor para el metabolismo microsomal de fenitoína, y niveles bajos de ácido fólico podrían inhibir el metabolismo de fenitoína). Hasta que no hayan más datos, si es necesario dar ambos fármacos deberían monitorizarse los niveles de fenitoína en pacientes que reciban tratamiento crónico con el antiepiléptico e inicien 5-fluorouracilo o capecitabina.

250. Descrito un caso de aumento de concentraciones plasmáticas de fenitoína y toxicidad en un paciente tratado con erlotinib que inició el antiepiléptico.

251. Metotrexato puede ser desplazado de su unión a proteínas plasmáticas por fenitoína. También los niveles de fenitoína pueden disminuir por un descenso de su absorción intestinal. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas de fenitoína y la toxicidad de metotrexato.

252. Tamoxifeno es un inhibidor débil del CYP2C8/9 y del CYP3A4, isoenzimas involucradas en el metabolismo de fenitoína. Los estudios han demostrado mayores niveles plasmáticos de fenitoína cuando se coadministra tamoxifeno. Se recomienda monitorizar los niveles de fenitoína.

253. Ciclofosfamida es un profármaco que se transforma en sus metabolitos activos por las isoenzimas CYP2B and CYP2C, y fenobarbital es un inductor de estas isoenzimas. No obstante, la evidencia clínica demuestra que la efectividad clínica de ciclofosfamida no se modifica cuando se coadministra con barbitúricos.

254. Fenobarbital puede potenciar la somnolencia de talidomida.

255. Se ha descrito un caso de un niño con LLA e historia de convulsiones tratado con ácido valproico. Tras la administración de una dosis intravenosa de metotrexato de 5g/m^2 convulsionó. Los niveles plasmáticos de ácido valproico disminuyeron de 800 $\mu\text{mol/L}$ pre-infusión de metotrexato a 196 $\mu\text{mol/L}$ postinfusión. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

256. El ácido valproico disminuye la eliminación de temozolamida un 5%. Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción.

257. El tratamiento concomitante de fenotiazinas o derivados e iMAOs puede aumentar los efectos depresores del SNC de fenotiazinas por un mecanismo no conocido. Se recomienda precaución.

258. Talidomida potencia los efectos sedantes de la fenotiazinas.

259. Procarbazina es un iMAO y droperidol puede aumentar el intervalo QT. Se recomienda precaución con la asociación.

260. Pimozida es sustrato del CYP3A4, por lo que la asociación con inhibidores de esta isoenzima puede resultar en un aumento de los niveles de pimozida.

261. Aminoglutetimida induce la actividad de la isoenzima CYP3A4. Como algunas benzodiazepinas se metabolizan por esta isoenzima, su exposición puede disminuir en presencia de este citostático.

262. Muchas benzodiazepinas se metabolizan por la isoenzima CYP3A4, por lo que el tratamiento concomitante de inhibidores del CYP3A4 puede aumentar los efectos sedantes.

263. La exposición de midazolam se incrementó un 80% cuando se administró durante 28 días con bicalutamida. Resultados de estudios *in vitro* sugieren que bicalutamida puede actuar como un inhibidor del CYP3A4.

264. La coadministración de erlotinib (inhibidor del CYP3A4) y midazolam (sustrato del CYP3A4) no alteró la farmacocinética de midazolam. Sin embargo su biodisponibilidad oral disminuyó un 24%. Esta interacción no es clínicamente significativa.

265. La administración de una dosis única de nilotinib incrementó la exposición de midazolam un 30%.

266. Pazopanib incrementa aproximadamente un 30% el AUC y la C_{max} de midazolam (sustrato del CYP3A4). Estudios *in vitro* han demostrado que pazopanib inhibe las isoenzimas CYP1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1.

267. Puede desencadenarse un síndrome serotoninérgico cuando bupiriona o dextrometorfano y procarbazina (inhibidor de la MAO) se coadministran. Deberían esperarse 14 días desde la finalización de procarbazina para empezar tratamiento con bupiriona o dextrometorfano.

268. Descritos casos de epistaxis, morados, petequias o sangrado grave con la asociación de inhibidores de la recaptación de serotonina y agentes antiplaquetarios. En pacientes con la asociación deberían monitorizarse signos y síntomas de sangrado.

269. Tamoxifeno es un profármaco. Su metabolismo está mediado principalmente por la isoenzima CYP2D6 a N-desmetiltamoxifeno. Un metabolito secundario (4-hidroxitamoxifeno) se produce por una vía minoritaria. Ambos metabolitos se metabolizan a endoxifeno (4-hidroxi-N-desmetiltamoxifeno), que parece ser el mayor contribuyente a la actividad farmacológica de tamoxifeno. Una función CYP2D6 disminuida puede reducir de forma significativa la exposición de endoxifeno y puede reducir la efectividad de tamoxifeno. Las implicaciones clínicas de esta interacción no están claras porque múltiples metabolitos de tamoxifeno están involucrados en su efecto clínico. Además, la inhibición del CYP2D6 es variable y puede estar relacionada con la actividad basal del enzima. Los metabolizadores lentos metabolizan sustratos del CYP2D6 a menor velocidad, y esto puede causar menor eficacia de fármacos que requieran activación por dicha isoenzima. En un análisis de casos-control en una cohorte de UK de 9209 pacientes tratados con tamoxifeno, la coadministración de tamoxifeno con inhibidores del CYP2D6 no se asoció con recurrencia del cáncer de mama. Un estudio de casos-control (184 casos de recurrencia de cáncer de mama comparado con 184 controles sin recurrencia) no mostró menor efectividad de tamoxifeno en pacientes tratadas con paroxetina, fluoxetina o sertralina. En otro estudio retrospectivo en Holanda en 1990 pacientes tampoco se hayó relación entre el uso de un inhibidor del CYP2D6 y tamoxifeno con recurrencia. No obstante, en otro estudio, las mujeres tratadas con tamoxifeno y fluoxetina, paroxetina, sertralina, bupropion, duloxetina o quinidina tuvieron más tasa de recurrencia en 2 años (13.9 vs 7.5%, HR=1.92; 95% IC: 1.33-2.76, $p < 0.001$). Los inhibidores potentes del CYP2D6 podrían tener un impacto negativo en ciertos grupos de pacientes tratados con tamoxifeno, principalmente metabolizadores lentos del CYP2D6, pero falta evidencia suficiente para extraer conclusiones. Hay muchos antidepresivos disponibles, por lo que como medida preventiva parece prudente recomendar aquellos sin efecto o con efecto leve sobre el CYP2D6. Fluoxetina, paroxetina y bupropion son inhibidores potentes del CYP2D6; duloxetina, fluvoxamina y sertralina moderados; venlafaxina, desvenlafaxina, citalopram y escitalopram débiles, y mirtazapina no tiene efecto.

270. Aminoglutetimida puede potenciar el efecto de fluoxetina. Reportado un caso de un paciente con trastorno obsesivo compulsivo no respondedor a combinación de clomipramida y un ISRS, quien respondió a fluoxetina y aminoglutetimida. Durante 4 años no pudo reducirse la dosis de ninguno de los dos fármacos porque el paciente recaía. Son necesarios más estudios.

271. Fluvoxamina es un potente inhibidor del CYP1A2. Anagrelida, erlotinib, y flutamida son sustratos del CYP1A2, por lo que sus niveles plasmáticos pueden aumentar con la coadministración. Se recomienda precaución al combinar ambos fármacos, así como monitorizar la toxicidad. Puede ser necesario ajustar la dosis.

272. Los antidepresivos tricíclicos se metabolizan principalmente por CYP3A4 (amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, maprotilina y trimipramina). Aminoglutetimida induce esta isoenzima, por lo que puede disminuir el efecto antidepresivo.

273. En un estudio en 9 niños con LLA o linfoma no Hodgkin, el AUC de etopósido y de su metabolito etopósido-catecol aumentaron ligeramente (8.6 y 28.4%) en presencia de atovacuona (45 mg/kg/día), en comparación con cotrimoxazol (750/150 mg/m²/día). Se desconoce el mecanismo de interacción, así como su importancia clínica.

274. Los parámetros farmacocinéticos AUC and C_{max} de metotrexato (15mg cada semana) disminuyeron un 28% y 20%, respectivamente, en presencia de cloroquina en 11 pacientes con artritis reumatoide por un mecanismo de acción desconocido.

275. El AUC de metotrexato aumentó un 52% y la C_{max} disminuyó un 17% cuando se administró hidroxiclороquina.

276. En 10 pacientes tratados con metotrexato y paramocicina, se observó un descenso en la eliminación de metotrexato. Los aminoglicósidos orales pueden provocar malabsorción intestinal.

277. El tratamiento concomitante aumenta el riesgo de mielosupresión debido a inhibición aditiva de la vía del ácido folínico. Si aparece mielosupresión, debería retirarse pirimetamina y administrarse rescate con ácido folínico.

278. Procarbazina es un iMAO, por lo que puede inhibir el metabolismo de catecolaminas. Teóricamente los agetes β-adrenérgicos selectivos no deberían interactuar con iMAOs. No obstante se han descrito dos casos de efectos adversos β-adrenérgicos. Se recomienda precaución con el uso concomitante de estos fármacos o cuando se inicia el tratamiento β-adrenérgico selectivo dentro de las 2 semanas después de la finalización de un inhibidor de la MAO.

279. Aminoglutetimida induce el metabolismo de teofilina. En 3 pacientes en tratamiento con aminoglutetinida, la eliminación de teofilina aumentó un 18-48%. Los niveles plasmáticos de teofilina deberían monitorizarse durante las primeras semanas de tratamiento.

280. Anagrelida es un inhibidor leve del CYP1A2 por lo que podría causar un aumento de los niveles plasmáticos de teofilina, fármaco metabolizado por esta isoenzima.

281. Descrito un caso clínico de una mujer en tratamiento con teofilina que desarrolló trombocitopenia y epistaxis 3 semanas después del tercer ciclo de un regimen de quimioterapia basado en lomustina, prednisona y vincristina. Teofilina inhibe la actividad fosfodiesterasa plaquetar, mientras que lomustina causa trombocitopenia.

282. Metotrexato puede disminuir la eliminación de teofilina (un 19%). En un estudio 6 pacientes con LLA que recibieron altas dosis de metotrexato desarrollaron neurotoxicidad. Tras 1 hora de la infusión de teofilina (2.5mg/Kg), los síntomas de neurotoxicidad desaparecieron en 4 pacientes y los otros 2 mejoraron. Teofilina es un antagonista de adenosina y la neurotoxicidad causada por metotrexato parece estar relacionada con los niveles mayores de adenosina.

283. Pazopanib aumentó un 30-64% la relación dextrometorfano/dextrofano en orina. Dextrometorfano es un sustrato del CYP2D6. Estudios *in vitro* han mostrado que pazopanib inhibe las isoenzimas CYP1A2, 3A4, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 y 2E1.

284. Cuatro pacientes (dos con lupus eritematoso sistémico, uno con síndrome de Sjogren y uno con granulomatosis de Wegener) presentaron daño hepático tras recibir ciclofosfamida (tres de ellos desarrollaron necrosis de células hepáticas). Todos habían recibido previamente azatioprina, y dos de ellos también ciclofosfamida (sin daño hepático aparente). Se sugirió que azatioprina y ciclofosfamida podrían haber interactuado.

285. Mercaptopurina es el metabolito activo de azatioprina. Existe toxicidad aditiva cuando se coadministran ambos fármacos. Se ha notificado mielosupresión grave, sepsis severa y muerte en un paciente que recibió azatioprina 150 mg una vez al día y mercaptopurina 100 mg una vez al día. Es clínicamente innecesario y no recomendado usar los dos fármacos simultáneamente.

286. Riesgo aumentado de hepatotoxicidad cuando se coadministran ambos fármacos. Debe monitorizarse la función hepática.

287. Ciclosporina se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP3A4, por lo que sus niveles podrían disminuir en presencia de inductores potentes de dicha isoenzima (aminoglutetimida) y aumentar con imatinib, crizotinib, erlotinib y lapatinib (inhibidores del CYP3A4).

288. En 103 pacientes sometidos a trasplante de células madre, las concentraciones plasmáticas medias de ciclosporina en las 2 semanas post-trasplante fueron significativamente menores en aquellos pacientes tratados con ciclofosfamida (n=49) respecto a los pacientes sin ciclofosfamida (n=56) (149.7 ng/mL vs 217.3 ng/mL (p<0.0001). Se observó enfermedad del injerto contra el huésped en el 61.1% de los pacientes tratados con ciclofosfamida y en el 42.9% de los pacientes no tratados con ciclofosfamida. Se recomienda monitorizar los niveles de ciclosporina y ajustar dosis en caso necesario. Se desconoce el mecanismo de esta interacción.

289. Descrito un caso de disminución de los niveles plasmáticos de ciclosporina cuando se administró con clorambucilo. Una mujer con leucemia linfocítica B crónica y anemia hemolítica autoinmune controlada con ciclosporina inició clorambucilo 5 mg/día por progresión de la enfermedad. Cuando alcanzó una dosis acumulada de clorambucilo de 200 mg

recayó. Los niveles séricos de ciclosporina habían bajado de 200-400 ng/mL a 60 ng/mL. Los niveles de ciclosporina se mantuvieron bajos a pesar de doblar la dosis de ciclosporina y retirar de clorambucilo, hasta un mes después, cuando alcanzaron el rango terapéutico. Es un caso aislado, por lo que se desconoce el significado clínico de esta interacción.

290. En un estudio farmacocinético en 18 niños con tumores recurrentes o refractarios que recibieron etopósido y ciclosporina la exposición de etopósido aumentó (el AUC un 89% y la $t_{1/2}$ un 78%, respectivamente) y el aclaramiento disminuyó. En otros estudio farmacocinético en 19 adultos, la exposición y eliminación de etopósido también se alteraron por ciclosporina. En pacientes con niveles de ciclosporina < 2000 ng/mL, el AUC y la $t_{1/2}$ aumentaron un 50% y 1.4% respectivamente, y el aclaramiento disminuyó un 28%.

291. Ciclosporina es un inhibidor moderado del CYP3A4 y de la glicoproteína P. Everolimus es sustrato de ambos. Su coadministración con everolimus aumentó la exposición de everolimus y la C_{max} 2.7 y 1.8 veces, respectivamente, en un estudio aleatorizado, cruzado en 24 voluntarios sanos que recibieron una única dosis de 2 mg de everolimus. En un estudio de terapia en mantenimiento en ocho receptores de trasplante renal, el AUC de everolimus fue 2.5 veces mayor en presencia de ciclosporina, en comparación con los niveles de pacientes tratados con tacrolimus. Se recomienda precaución cuando ambos fármacos se coadministran. Podría considerarse una reducción de dosis a 5 mg por día o 5 mg cada 48 horas. No obstante no hay disponibles datos clínicos con este ajuste de dosis. En el tratamiento del carcinoma de células renales se recomienda evitar esta combinación, mientras que en receptores de trasplante renal, se recomienda monitorizar los efectos adversos.

292. Ciclosporina aumenta los niveles plasmáticos de antraciclinas. El AUC de idarubicina e idarubicinol (metabolito activo) aumentaron un 77 y 181%, respectivamente, en 9 pacientes en tratamiento con ciclosporina, en comparación con 11 pacientes tratados sólo con idarubicina. Se desconoce el mecanismo de acción pero se ha sugerido que ciclosporina puede inhibir la glicoproteína P en el tracto biliar, reduciendo de este modo la extracción de los metabolitos de antraciclinas. Un grupo multidisciplinar formado por farmacéuticos, oncólogos, internistas y farmacólogos de Holanda recomendaron usar un fármaco alternativo a ciclosporina cuando fuese posible.

293. Un paciente de 72 años en tratamiento crónico con ciclosporina experimentó un aumento de los niveles de ciclosporina y nefrotoxicidad al iniciar imatinib. Cuando se interrumpió imatinib los niveles de ciclosporina y de creatinina sérica volvieron a la normalidad.

294. Se ha observado nefrotoxicidad en pacientes en tratamiento con ciclosporina por trasplante de médula ósea que anteriormente habían sido tratados con altas dosis de melfalan. Se recomienda precaución y monitorizar la función renal.

295. La efectividad y toxicidad de metotrexato se potencia cuando se coadministra ciclosporina. En un estudio en pacientes con artritis reumatoide, ciclosporina potenció la eficacia de metotrexato (la exposición aumentó un 26%). Ciclosporina y/o sus metabolitos pueden inhibir la aldehído oxidasa, que cataliza la oxidación de metotrexato a 7-hidroxi metotrexato. Es necesario monitorizar estrechamente la toxicidad por metotrexato y la función renal.

296. Topotecan es un sustrato de la glicoproteína P. El uso concomitante con inhibidores de la glicoproteína P, como ciclosporina, debería evitarse porque se ha descrito un aumento de 2-3 veces el AUC de topotecan. Se es necesaria la coadministración deberían monitorizarse los efectos adversos de topotecan.

297. En un estudio farmacocinético en 18 pacientes con cáncer de mama metastásico no hubieron interacciones clínicamente relevantes entre letrozol y everolimus. Siete pacientes recibieron la combinación durante más de 6 meses, un paciente alcanzó respuesta completa y otro paciente tuvo una reducción del 28% en las metástasis hepáticas. Los efectos adversos más frecuentes fueron estomatitis (50%), fatiga (44.4%), anorexia y/o disminución del apetito (44.4%), diarrea (38.9%), cefalea (33.3%) y rash (33.3%).

298. En un estudio en pacientes con artritis reumatoide la combinación de metotrexato y micofenolato se toleró bien y no hubieron interacciones farmacocinéticas. No fueron necesarios ajustes de dosis cuando ambos fármacos se coadministraron.

299. Sirolimus y tacrolimus se metabolizan principalmente por el CYP3A4 y son sustratos de la glicoproteína P. La administración concomitante con inductores de esta isoenzima (como aminoglutetimida) o inhibidores (como imatinib, crizotinib,erlotinib o lapatinib) pueden alterar las concentraciones plasmáticas de estos inmunosupresores. En un estudio en pacientes con leucemia sometidos a trasplante hematopoyético, el AUC de tacrolimus aumentó un 25-33% tras el inicio de imatinib. Tacrolimus y sirolimus tienen un estrecho margen terapéutico, por lo que es conveniente monitorizar sus niveles plasmáticos y efectos adversos en presencia de inductores o inhibidores del CYP3A4.

300. Ciento ochenta pacientes con granulomatosis de Wegener tratados con ciclofosfamida, metotrexato y corticosteroides se aleatorizaron a recibir etanercept o placebo. Cinco de los 89 pacientes en la rama de etanercept desarrollaron tumores sólidos no cutáneos. Este fenómeno no se reportó en el brazo tratado con placebo. Además, los pacientes en el brazo de etanercept no alcanzaron beneficio clínico de su adición a la terapia estándar.

301. Casos postcomercialización de linfoma de células T hepatoesplénico agresivo en adolescentes y jóvenes con enfermedad de Crohn tratados con infliximab y azatioprina. Azatioprina es un derivado de mercaptopurina, por lo que se recomienda precaución con ambos fármacos.

302. La eficacia de infliximab aumentó en combinación con metotrexato en pacientes con espondilitis anquilosante en un estudio abierto, prospectivo. Las diferencias en las tasas de respuesta fueron estadísticamente significativas entre infliximab + metotrexato vs infliximab solo ($p=0.011$; diferencia del 57%; 95% CI: 8-84.7%).

303. Deberían vigilarse el recuento sanguíneo y la función hepática cuando leflunomida y metotrexato se coadministran. Los ensayos clínicos no han demostrado una interacción farmacológica, pero se observó un aumento de 2-3 veces en las enzimas hepáticas y en el riesgo de pancitopenia.

304. Leflunomida y tegafur pueden causar neurotoxicidad, por lo que su combinación aumenta el riesgo de efectos adversos. Un paciente de 75 años con cáncer de colon se trató con tegafur (200mg tid) y ácido fólico. Este tratamiento se suspendió tras sangrado duodenal. Tres meses más tarde inició tratamiento con leflunomida (100mg qd durante 3 días seguido de 20mg qd) para artritis reumatoide. Tegafur se reinició tras progresión del tumor. Tras 2 ciclos, el paciente desarrolló polineuropatía y síndrome de mano-pie. Como estos síntomas no se habían dado antes se hipotetizó que leflunomida podría haber potenciado la toxicidad por tegafur.

305. La administración de fármacos alfa-2 adrenérgicos e IMAOs está contraindicada por riesgo de urgencia o emergencia hipertensiva. La procarbazona, debido a su ligero efecto inhibidor de la MAO, es susceptible de sufrir esta interacción. No obstante, no existen datos procedentes de estudios que documenten esta interacción. Apraclonidina y brimonidina se administran vía oftálmica en forma de colirio por lo que su absorción sistémica es baja, aunque no nula.

306. Es preferible tomar con una comida sin masticar ni triturar.

307. La comida retarda la absorción de anagrelida, pero no altera su biodisponibilidad de forma significativa. Así pues, anagrelida puede tomarse con o sin comidas.

308. La comida disminuye la velocidad de absorción de anastrozol, pero no la cantidad de fármaco absorbido, por lo que no se espera que este efecto sea clínicamente significativo.

309. En un ensayo clínico, los parámetros AUC y C_{max} de bexaroteno fueron mayores en presencia de una comida rica en grasas en comparación con una solución de glucosa. No obstante, en todos los ensayos clínicos, las cápsulas se tomaron con comidas, por lo que los datos de seguridad y eficacia están relacionados con este modo de administración. Así pues se recomienda tomar bexaroteno con alimentos.

310. Los alimentos no modifican su absorción por lo que puede tomarse con o sin comidas pero siempre en las mismas condiciones.

311. Se recomienda tomar capecitabina con comida (dentro de los 30 minutos después de una comida) porque todos los ensayos se han realizado en estas condiciones.

312. Los alimentos reducen la absorción de clorambucilo un 10-20%. Se ha de tomar sin alimentos, es decir, 1 hora antes o dos horas después de comer.

313. Los comprimidos no deberían triturarse ni partirse para minimizar el riesgo de exposición dérmica; deberían tragarse enteros. Pueden tomarse con o sin comida.

314. Erlotinib debería tomarse sin alimentos (1h antes o 2 h después de una comida). La exposición de erlotinib aumenta cuando se toma con comida.

315. Los alimentos ricos en calcio o fármacos que contienen calcio, magnesio o aluminio reducen la absorción de estramustina (forma sales insolubles con metales polivalentes). Para evitar este fenómeno, estramustina debería tomarse como mínimo 1 hora antes o 2 horas después de una comida.
316. La ficha técnica recomienda que etopósido debería tomarse en ayunas. No obstante, en 8 pacientes con cáncer de pulmón microcítico, la farmacocinética de etopósido no se modificó cuando se tomó con un desayuno en comparación a ayunas.
317. Los parámetros C_{max} y AUC de everolimus disminuyeron un 60% y 16% cuando se tomó con una comida rica en grasas. Los comprimidos deberían tomarse con o sin comida, pero siempre en las mismas condiciones para disminuir la variabilidad.
318. Es preferible tomarlo después de las comidas.
319. Debería tomarse con comida y un gran vaso de agua para reducir la intolerancia gastrointestinal.
320. Se recomienda tomar lapatinib en ayunas (1 hora antes o 2 horas después de una comida), ya que la comida puede aumentar 4 veces los niveles de lapatinib, especialmente cuando se toma con una comida rica en grasas.
321. Los alimentos disminuyen ligeramente la velocidad de absorción de letrozol, pero no altera la magnitud de la absorción (AUC). Este efecto menor en la velocidad de absorción no se considera clínicamente relevante y por lo tanto letrozol puede administrarse independientemente de las comidas.
322. Es recomendable tomarlo con un vaso de zumo o líquidos y antes de una comida.
323. Puede tomar con o sin comida porque no se han descrito interacciones con comida. No obstante, la formulación en solución es preferible tomarla en ayunas (1 hora antes o 2 horas después de una comida).
324. En un estudio en 10 pacientes con mieloma, la $t_{1/2}$ de melfalan no cambió cuando el fármaco se administró con un desayuno estándar, pero el AUC disminuyó un 39%. En 8 pacientes que recibieron melfalan oral, la biodisponibilidad fue del 85% (rango 26-96%) en ayunas y del 58% (7-99%) tras la ingesta de alimentos. En base a estos estudios melfalan debería tomarse en ayunas.

325. La administración de mercaptopurina con comida puede disminuir su biodisponibilidad. Hasta que se disponga de más datos debería tomarse con el estómago vacío. Mercaptopurina se inactiva a ácido 6-tioúrico por la xantina oxidasa y a 6-metiltiopurina por tiopurina metiltransferasa; la leche de vaca contiene un alto nivel de xantina oxidasa y datos *in vitro* e *in vivo* sugieren que su administración con mercaptopurina podría reducir la biodisponibilidad del citostático. La interacción podría ser clínicamente significativa. Se recomienda separar la leche de mercaptopurina.

326. La biodisponibilidad de metotrexato tiene una alta variabilidad interindividual, y puede alterarse con la ingesta de alimentos, especialmente en niños. No obstante, la ficha técnica afirma que la comida no afecta la absorción de metotrexato. Se realizó un estudio en 14 niños con artritis reumatoide para determinar la biodisponibilidad de metotrexato con o sin comida. Con el estómago vacío la biodisponibilidad fue $1.1 \pm 0.51 \mu\text{mol/L}$, mientras que con comida fue $0.88 \pm 0.35 \mu\text{mol/L}$ ($p = 0.0211$). De acuerdo con estos datos, metotrexato tiene una mayor biodisponibilidad cuando se toma en ayunas.

327. La biodisponibilidad de nilotinib aumenta con comida, por lo que debería tomarse con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de una comida), y no debería ingerirse ningún alimento dentro de la primera hora tras la administración.

328. La comida rica en grasa aumenta la biodisponibilidad de pazopanib. Debería tomarse sin alimentos (1 hora antes o 2 horas después de una comida).

329. Procarbazina es un iMAO débil, por lo que debería evitarse su asociación con alimentos ricos en tiramina (vino, yogurt, bananas, algunos quesos, cerveza,...) para prevenir episodios hipertensivos.

330. Sorafenib debería tomarse sin comidas o con una comida baja o moderada en grasas. Si el paciente prevee ingerir una comida con alto contenido en grasas, sorafenib debería tomarse 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Los comprimidos deberían tragarse con un vaso de agua.

331. Puede tomarse con o sin comida. Se recomienda tomar por la noche para minimizar el efecto sedante de talidomida.

332. La comida, especialmente con alto o moderado contenido en grasa, disminuye la biodisponibilidad de tegafur. Se recomienda tomar tegafur con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de una comida).

333. Temozolomida debería tomarse 1 hora antes o 2 horas después de una comida, ya que la toma con comidas reduce su biodisponibilidad, aunque se desconoce la significación clínica. La administración de temozolomida con alimentos reduce su AUC un 9% y la C_{max} un 32%.

334. Debería tomarse sin comidas y con mucha agua. La comida disminuye su absorción.

335. Los alimentos retrasan su absorción, pero este fenómeno carece de importancia clínica. Puede tomarse con o sin comida.

336. No se ha descrito una interacción entre el fármaco y alimentos. No obstante, se sabe que la biodisponibilidad de los retinoides aumenta con comida. Así pues, se recomienda tomar tretinoína con comidas sin masticar los comprimidos.

337. El zumo de pomelo es un inhibidor potente de las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2, por lo que su coadministración con citostáticos metabolizados por estas isoenzimas no se recomienda.

338. Nilotinib se metaboliza principalmente en el hígado y también es sustrato de la glicoproteína P. Se realizó un estudio cruzado en dos períodos en 21 voluntarios sanos (varones) para evaluar el efecto de zumo de pomelo en la farmacocinética de nilotinib. La C_{max} de nilotinib aumentó un 60% y el AUC un 29% en presencia de zumo de pomelo, pero la t_{1/2} y el tiempo hasta alcanzar la C_{max} no se alteraron. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y vómitos (intensidad moderada, la frecuencia fue similar en ambos períodos). En base a estos resultados no se recomienda la administración concurrente de nilotinib y zumo de pomelo. El mecanismo probable de la inhibición de la inhibición del CYP3A4 o P-gp por zumo de pomelo.

339. El zumo de pomelo es un inhibidor potente de las isoenzimas CYP3A4 y CYP1A2, por lo que su coadministración con citostáticos metabolizados por estas isoenzimas no se recomienda. No obstante, en un estudio la ingesta de pomelo y sunitinib aumentó el AUC de sunitinib un 11%. Este aumento no se consideró clínicamente relevante. Hasta que haya más datos se recomienda precaución.

340. El anís puede aumentar el riesgo de sangrado y potenciar los efectos antiplaquetarios de anagrelida debido a sus componentes cumarínicos. Los pacientes en tratamiento con agentes antiplaquetarios deberían consumir una cantidad constante de anís para prevenir la infra o sobredosisificación. Asimismo, deberían monitorizarse los signos y síntomas de sangrado.

341. Algunos estudios han observado un descenso de los efectos adversos de quimioterapia cuando los pacientes recibieron antioxidantes. Esto podría ayudar a tolerar dosis plenas y más ciclos de quimioterapia. Por otro lado, en un estudio realizado en pacientes tratados con radioterapia, los pacientes fumadores y en tratamiento con antioxidantes tuvieron peor respuesta al tratamiento en comparación con los pacientes fumadores que no consumían antioxidantes. En otros estudios el tratamiento con antioxidantes no influyó en las tasas de respuesta ni supervivencia. Muchos estudios tienen un tamaño muestral pequeño e incluyen un amplio margen de dosis y diferentes tipos de antioxidantes. No pueden extraerse conclusiones sobre el beneficio de los antioxidantes en pacientes tratados con citostáticos o radioterapia. Su uso debería individualizarse.

342. Arnica puede potenciar los efectos antiplaquetarios de anagrelida porque contiene derivados cumarínicos. Se recomienda precaución con la asociación, así como monitorizar signos y síntomas de sangrado.

343. Teóricamente astrágalo puede aumentar el riesgo de sangrado por un aumento de la fibrinólisis, inhibiendo la síntesis de tromboxano A2 y aumentando la prostaglandina I2. Se recomienda parar los suplementos de astrágalo antes de una intervención quirúrgica para reducir el riesgo de sangrado. Si los pacientes en tratamiento con anagrelida toman astrágalo, deberían monitorizarse los signos y síntomas de sangrado.

344. Metotrexato inhibe la adenosina deaminasa y causa un aumento de adenosina, que parece estar relacionado con su eficacia en la artritis reumatoide. Las metilxantinas antagonizan los receptores de adenosina, por lo que podrían disminuir la eficacia de metotrexato. En un estudio que incluyó a 39 pacientes con artritis reumatoide tratados con metotrexato, los pacientes con un alto consumo en cafeína (>180 mg/día) tuvieron menos mejora en la rigidez matutina y el dolor articular en comparación con los pacientes con una baja ingesta (<120 mg/día). No obstante, no se pudo extraer conclusiones porque fue difícil estimar el consumo diario de cafeína. Además, existe variabilidad interindividual en el metabolismo de cafeína. En otro estudio llevado a cabo en 264 pacientes, los grupos con consumo moderado (165 mg/día) y alto (422 mg/día) tuvieron mayor puntuación de enfermedad y más articulaciones hinchadas en comparación con los pacientes con baja ingesta (39 mg/día), pero las diferencias no fueron significativas. Los autores concluyeron que la cafeína no afectaba a la efectividad de metotrexato en pacientes con artritis reumatoide. En 150 pacientes con artritis psoriásica no se hayó correlación entre la dosis de metotrexato y el consumo de cafeína.

345. A pesar de que estudios *in vitro* han mostrado que pazopanib inhibe la isoenzima CYP1A2, los estudios farmacológicos no han demostrado una interacción entre pazopanib y cafeína (sustrato del CYP1A2).

346. Procarbazina, un iMAO débil, pueden disminuir el metabolismo de cafeína aumentando el riesgo de cefalea e hipertensión. Debe evitarse el consumo de cafeína durante los 14 días tras la finalización del tratamiento con procarbazina. Esta consideración también debe tenerse con guaraná y mate, ya que su principal componente es la cafeína.

347. El apio teóricamente puede potenciar el efecto de los agentes antiplaquetarios porque contiene apigenina, un inhibidor del tromboxano A2. Además, el apio contiene derivados cumarínicos que pueden producir un efecto anticoagulante adicional. El uso concomitante debería evitarse. Si es necesario el cotratamiento, deberían monitorizarse los signos y síntomas de sangrado.

348. *Fucus vesiculosus* contiene fucoidano, un polímero con el 40-50% de la actividad anticoagulante de la heparina. El fucoidano aumenta el tiempo parcial de tromboplastina activado en plasma humano. Debido a ello, podría potenciar el efecto de los agentes antiplaquetarios, por lo que se recomienda precaución.

349. Se ha observado un aumento del INR en pacientes en tratamiento estabilizado con warfarina que iniciaron la ingesta de ajo. El ajo mostró efectos antiplaquetarios por inhibición de la agregación plaquetar, disminuyendo la síntesis de tromboxano A2 y aumentando la actividad fibrinolítica. Así pues, el uso concomitante de ajo con agentes antiplaquetarios no se recomienda y debería discontinuarse 10 días antes de la cirugía. Si no es posible, deberían monitorizarse los signos y síntomas de sangrado.

350. El jengibre puede potenciar el efecto de los anticoagulantes. Se recomienda precaución cuando se asocia jengibre con otros agentes antiplaquetarios. Algunos estudios sugieren que 4 g de extracto seco de jengibre o 15 g de jengibre crudo serían necesarios para afectar a la coagulación.

351. El ginkgo inhibe el factor activador antiplaquetar, por lo que el uso concomitante de ginkgo y anagrelida debería evitarse por el aumento de riesgo de sangrado. Se han reportado varios casos de sangrado y moratones en pacientes en tratamiento con aspirina y ginkgo. Si ambos fármacos se coadministran, deberían monitorizarse los signos y síntomas de sangrado.

352. Descrito un caso de hepatotoxicidad en un paciente tratado con imatinib tras iniciar consumo de ginseng. El ginseng inhibe la isoenzima CYP3A4, por lo que podría haber causado un aumento de los niveles de imatinib.

353. Descritos 2 casos de insomnio, agitación, temblor y cefalea cuando se dio un iMAO con ginseng. Se desconoce el mecanismo de acción pero su coadministración debería evitarse.

354. La raíz de ginseng y otras plantas (lúpulo, soja, black cohosh, dong quai) tienen actividad estrogénica, por lo que podrían estimular el crecimiento de tumores dependientes de estrógenos y contrarrestar la acción de fármacos antiestrógenos como tamoxifeno.

355. El tratamiento con té verde aumenta la expresión del CYP2B, que metaboliza ciclofosfamida a su metabolito tóxico acroleína y reduce la expresión de la isoenzima CYP3A4. Se recomienda precaución en grandes consumidores de té verde.

356. Hay datos contradictorios sobre esta interacción. Algunos estudios han descrito que los fitoestrógenos estimulan el crecimiento del cáncer de mama estrógeno-sensible; otros afirman que los fitoestrógenos tienen efecto inhibitorio sobre las células cancerígenas del cáncer de mama, mientras que otros estudios muestran que los fitoestrógenos tienen efecto estimulador del crecimiento a bajas dosis e inhiben el crecimiento a altas dosis. Hasta que no se disponga de más datos se deberían evitar los suplementos de fitoestrógenos en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.

357. El hipérico es un inductor potente del CYP3A4 y de la glicoproteína P; su uso concomitante con la mayoría de quimioterapia está contraindicada, porque muchos citostáticos se metabolizan por esta vía. Su coadministración puede comportar concentraciones subterapéuticas y fallo de tratamiento. Se han publicado varios casos de esta interacción. Por ejemplo, en 10 voluntarios sanos, el hipérico aumentó la eliminación de imatinib un 43%.

358. En un estudio en 12 voluntarios sanos se determinó la farmacocinética de una dosis única de imatinib antes y el día 12 de dos semanas de tratamiento con extracto de hipérico. El AUC y C_{max} de imatinib disminuyeron un 32% y 29%, respectivamente. La eliminación de imatinib aumentó un 43% y su $t_{1/2}$ disminuyó de 12.8 a 9 horas. Se desaconseja esta asociación por el riesgo de pérdida de eficacia de imatinib.

359. Las respuestas a imatinib disminuyeron en 2 pacientes con LMC tras empezar a consumir cocaína. También aumentaron los efectos adversos relacionados con imatinib. No hay datos disponibles sobre los niveles plasmáticos de imatinib o cocaína durante la coadministración y se desconoce el mecanismo de esta posible interacción.

360. Fumar induce las isoenzimas CYP1A1 y CYP1A2, involucradas en el metabolismo de erlotinib. En un estudio, los parámetros C_{max} y AUC disminuyeron un 20-35% y 57-65% entre fumadores.

361. Flutamida se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP1A2. El humo del cigarrillo es un potente inductor de esta isoenzima, por lo que los niveles plasmáticos de flutamida podrían ser menores en fumadores respecto a no fumadores.

362. Se realizó una encuesta telefónica preguntando sobre la aparición de efectos adversos tras la ingesta de alcohol en 207 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con mercaptopurina y/o metronidazol o ningún fármaco. Todos los pacientes consumían menos de 4 bebidas alcohólicas por día. Los efectos adversos aparecieron en el 16.3% del

grupo tratado con metronidazol, en el 14.5% en el grupo tratado con mercaptopurina y en el 8.9% en el grupo control. A pesar de que hubo tendencia a más efectos adversos en ambos grupos en relación al grupo control (sin fármacos), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

363. Los pacientes tratados con metotrexato deben evitar el alcohol porque aumenta el riesgo de hepatotoxicidad.

365. En un estudio en pacientes con tumores sólidos tratados con irinotecán (350 mg/m² día 1 de un ciclo de 3 semanas) y talidomida (400 mg/día del día 1 al 14 del primer ciclo), talidomida aumentó el AUC de irinotecán un 21% (no significativo) y el metabolito SN-38-glucurónido un 28%, mientras que redujo el AUC del metabolito SN-38 un 26%. No hubo diferencias en toxicidad cuando se administró con o sin talidomida. Son necesarios más estudios para determinar si estos cambios en la farmacocinética de irinotecán son clínicamente relevantes.

366. Talidomida aumenta el efecto sedante del alcohol.

367. Posible disminución del metabolismo hepático con riesgo de toxicidad. Se han notificado casos de elevación de los niveles plasmáticos de fenitoína con síntomas de intoxicación, en pacientes tratados concomitantemente con UFT® (tegafur+uracilo) y fenitoína.

368. La administración de inductores enzimáticos como el fenobarbital aumenta la liberación de 5-FU a partir de tegafur mediada por el citocromo P-450 hepático. Riesgo de toxicidad. Las isoenzimas del citocromo P-450 hepático implicadas en la conversión de tegafur a 5-FU son CYP1A2, CYP2A6 y CYP2C8. Cualquier fármaco que potencie o inhiba alguna de estas isoenzimas así como los fármacos metabolizados por estas isoenzimas presenta un riesgo de interacción con tegafur.

369. *In vitro* tegafur es parcialmente metabolizado por la isoenzima CYP2A6. Tegafur y UTF® (tegafur+uracilo) deber administrarse con precaución en combinación con sustratos o inhibidores de esta enzima, como ketoconazol.

370. Tretinoína se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP2C8. Inductores potentes de dicha isoenzima, como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o rifampicina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de tretinoína. Precaución.

371. Debe evitarse el consumo de alcohol en pacientes tratados con procarbazina por aumento de la sedación (aumento de la depresión del SNC) y reacciones tipo disulfiram. Procarbazina inhibe la aldehido deshidrogenasa de forma competitiva y reduce la oxidación rápida de acetaldehído. Descritos casos de rubor y calor facial. Procarbazina es un IMAO leve, por lo que debería evitarse sobretodo el vino tinto por un posible riesgo de síndrome serotoninérgico.

372. Administrar separado de alimentos (2 h antes o 2 h después de ingerir alimentos) para reducir la incidencia de náuseas y vómitos.

373. La coadministración de dosis múltiples de 10 mg de lenalidomida no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de warfarina. La coadministración de una dosis única de 25 mg de warfarina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de de lenalidomida. Se desconoce si puede existir una interacción en condiciones de uso clínico (tratamiento concomitante con dexametasona). La dexametasona es un inductor enzimático y se desconoce su efecto sobre la warfarina. Se aconseja realizar una monitorización rigurosa del INR o TP.

374. Desnoyer *et al.* describen el caso de un paciente en tratamiento antirretroviral con efavirenz que al iniciar bexaroteno presentó fracaso virológico, así como reducción de eficacia del antineoplásico. Se trata de un paciente de 70 años, en tratamiento con TARGA desde 1996, que siempre mantuvo la carga viral indetectable, que empezó tratamiento con bexaroteno en 2009 después de una recaída de la micosis fungoide que padecía. Después de 2 meses de iniciar bexaroteno 300mg/día, se determinaron dos cargas virales superiores a 50 copias/ml, estableciendo el fallo virológico. El paciente estaba recibiendo EFV/3TC/ABC desde 2006. Este fallo virológico se asoció a dos concentraciones infraterapéuticas de EFV (<1000 ng/ml), justificando la necesidad de doblar la dosis para alcanzar el rango terapéutico. Al mismo tiempo, las concentraciones de bexaroteno disminuyeron, llegando a ser <50%, con lo que se observó solamente un efecto parcial en las lesiones neoplásicas. Por tanto, los autores concluyen que la co-administración de bexaroteno junto a EFV puede disminuir la exposición plasmática del antirretroviral, resultando en un fallo virológico y a la aparición de mutaciones.

375. La administración concomitante de una dosis única de 250 mg de crizotinib con rifampicina (600 mg una vez al día), un potente inductor de CYP3A4, produjo una disminución del 82% y el 69%, respectivamente, en los valores de AUC y Cmax de crizotinib, respecto a los obtenidos tras la administración de crizotinib solo.

376. Hipericina, un compuesto del hipérico, antagoniza el efecto de los fármacos anti-topoisomerasa II *in vitro* (mecanismo de acción del etopósido).

377. En un estudio farmacocinético de toremifeno en dos grupos de 10 pacientes (un grupo control y un grupo de pacientes tratados con antiepilépticos), el AUC de una dosis única de 120 mg de toremifeno y su semivida se redujeron aproximadamente un 50% en el grupo tratado con antiepilépticos (3 pacientes con carbamazapina, 3 pacientes con fenobarbital, 1 paciente con fenitoína, 3 pacientes con clonazepam+carbamazepina).