



REVISIONES

Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un servicio de farmacia

E. Sánchez Gómez y Y. Arco Prados

*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España.***Resumen**

Objetivo: Identificar las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados desde una consulta de pacientes externos.

Material y métodos: Se identificaron los fármacos antineoplásicos incluidos en la Guía farmacoterapéutica del Complejo Hospitalario. Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre sus interacciones farmacológicas en MEDLINE® y EMBASE® (tomando como límites los idiomas español e inglés, los descriptores: «nombre del fármaco antineoplásico» AND («drug interactions» OR «pharmacokinetic»)), Up-to-date®, MICROMEDEX® y ficha técnica del medicamento de la EMA y FDA. También se buscó información en los resúmenes de los congresos europeos y nacionales de los últimos 4 años. Cuando una interacción analizada resultó ser de relevancia clínica, se buscó la mejor alternativa farmacoterapéutica no interaccionante.

Resultados: Se identificaron veintitrés fármacos, de ellos, clorambucilo, fludarabina, lenalidomida, melfalan y talidomida son principios activos con menor probabilidad de ocasionar una interacción farmacológica. Los inhibidores de la tirosin kinasa (especialmente ertinib, imatinib, lapatinib y pazopanib) son los fármacos con más interacciones farmacológicas descritas, muchas de ellas con consecuencias clínicas severas, con aumentos y descensos de los niveles plasmáticos de los agentes antineoplásicos. Los principios activos identificados que pueden tener interacciones farmacológicas con antineoplásicos fueron principalmente: alopurinol, amiodarona, carbamazepina, dabigatran, digoxina, espironolactona, fenitoina, itraconazol, repaglinida, silodosina, tamoxifeno, verapamilo y warfarina. Las interacciones farmacológicas a través del citocromo P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 fueron las más importantes para los inhibidores de la tirosin kinasa. Otras sustancias no medicamentosas, con importante potencial de poder causar una interacción farmacológica de relevancia fueron los inmunomoduladores (extractos de equinacea) y el *Hypericum perforatum*.

Conclusiones: Los fármacos antineoplásicos orales poseen numerosas interacciones farmacológicas de interés que deben ser monitorizadas en farmacéutico de hospital, por el privilegiado papel que ocupa, es el profesional clave para identificar y valorar las interacciones farmacológicas de antineoplásicos orales que pudieran tener consecuencias clínicas.

Review of pharmacological interactions of oral anticancer drugs provided at pharmacy department

Abstract

Objective: To identify the pharmacologic interactions of oral anti-cancer drugs provided at an outpatient clinic.

Material and methods: Anti-cancer drugs included in the Pharmacotherapeutic Guideline of the Hospital were identified. A literature search was carried out on the pharmacologic interactions in MEDLINE® and EMBASE® (with the filter language English or Spanish, and the descriptors: "name of the anti-cancer drug" AND ("drug interactions" OR "pharmacokinetic")), Up-to-date®, MICROMEDEX® and the drug information sheet for the EMA and the FDA. Information was also gathered from the abstract presented to European and Spanish scientific meetings for the last 4 years. When an interaction was analyzed and had clinical relevance, the best pharmacotherapeutic interaction-free alternative was sought.

Results: Twenty-three drugs were identified, of which Chlorambucil, Fludarabine, Lenalidomide, Melphalan, and Thalidomide were the active compounds with the lowest likelihood of producing a pharmacologic interaction. Tyrosine kinase inhibitors (particularly Erlotinib, Imatinib, Lapatinib, and Pazopanib) are the drugs with highest number of pharmacologic interactions described, many of them with severe clinical consequences, with increases and decreases of the plasma levels of anti-cancer drugs. The active compounds identified that may have pharmacologic interactions with anticancer drugs were mainly: Allopurinol, Amiodarone, Carbamazepine, Dabigatran, Digoxin, Spironolactone, Phenytoin, Itraconazole, Repaglinide, Silodosin, Tamoxifen, Verapamil, and Warfarin. Pharmacologic interactions through the cytochrome P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 were the most important for tyrosine kinase inhibitors. Other non-pharmacologic compounds, with an important potential of producing relevant pharmacologic interaction were immunomodulators (*Echinacea* extracts) and *Hypericum perforatum*.

Conclusions: Oral anticancer drugs have numerous pharmacologic interactions that should be monitored during pharmacotherapy. Given its position, the hospital pharmacist is the key professional for identifying and assessing the pharmacologic interactions of oral anticancer drugs that may have clinical consequences.

PALABRAS CLAVE

Farmacocinética; Interacción farmacológica; Pacientes externos; Quimioterapia oral; Servicio de farmacia

KEYWORDS

Pharmacokinetics; Pharmacologic interaction; Out-patients; Oral chemotherapy; Pharmacy Department

Farm Hosp. 2014;38(4):338-363

Farm Hosp. 2014;38(4):338-363

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: esgfarmaceutico@gmail.com (Ernesto Sánchez Gómez).

Introducción

Una interacción farmacológica (IF) es la influencia que un fármaco ejerce sobre otro cuando se administran juntos, de modo que experimenta un cambio cualitativo o cuantitativo en sus efectos, derivados de modificaciones farmacocinéticas si tienen lugar en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción, o farmacodinámicas si un fármaco se ve alterado por otro en su lugar de acción¹. También pueden existir interacciones entre alimentos y/o plantas medicinales y medicamentos². Las interacciones que más preocupan, porque complican la evolución clínica del paciente, son aquellas cuyas consecuencias resultan perjudiciales por variar la exposición al fármaco, bien porque ésta se vea aumentada originando efectos adversos, o bien porque se vea disminuida ocasionando una respuesta terapéutica insuficiente¹. Las consecuencias clínicas pueden ser desde irrelevantes a fatales².

Las interacciones entre medicamentos son el origen del 14-25% de las reacciones adversas a medicamentos de pronóstico grave, y causa de hospitalización del 1,6% del total de ingresos³. Los Servicios de Farmacia han mostrado que mediante la intervención farmacéutica se obtiene una reducción del riesgo absoluto del 25,9% de padecer un acontecimiento adverso por medicamento causado por una interacción farmacológica⁴.

Es conocido que el riesgo de que una IF aparezca aumenta en función del número de fármacos administrados al mismo tiempo². Matemáticamente, el número de posibles IF entre dos fármacos en un paciente que está en tratamiento con 2, 4, 6, u 8 medicamentos, es de 1, 6, 28 o 120 respectivamente⁵. No todas las IF son clínicamente significativas, por lo que aún tras identificarlas hay que discernir entre las que tienen relevancia clínica de las que no. En el caso de los fármacos antineoplásicos, las consecuencias clínicas pueden llevar al fracaso del tratamiento o pérdida de las escasas opciones terapéuticas disponibles⁶, comprometiendo la supervivencia de nuestros pacientes.

Las unidades de pacientes externos dispensan medicación oral antineoplásica de forma habitual. En Andalucía, desde diciembre 2010, tras la entrada en vigor de la Resolución S.C. 403/10⁷, la dispensación de estos medicamentos se hace de forma exclusiva desde las consultas de pacientes externos de los Servicios de Farmacia. Las dispensaciones de quimioterapia oral están en aumento, lo que unido al cada vez mayor número de fármacos comercializados, y la polifarmacia que suele caracterizar a estos pacientes, hace que el acto de la entrevista farmacéutica sea una herramienta de gran valor para detectar y corregir IF en las que intervienen antineoplásicos orales⁸.

Para poder hacer de forma eficaz la detección de IF en la consulta de atención farmacéutica, es necesario disponer de revisiones actualizadas de las IF de los fármacos

antineoplásicos orales que contemplen el grado de evidencia, así como las alternativas farmacoterapéuticas no sujetas a interacción farmacológica.

El objetivo de esta revisión es identificar las IF de relevancia clínica en los que intervienen antineoplásicos orales y la alternativa más segura, conforme las evidencias disponibles.

Material y métodos

Se identificaron todos los fármacos antineoplásicos incluidos en la Guía farmacoterapéutica del Complejo Hospitalario. Para cada uno de ellos, se realizó una búsqueda bibliográfica sobre sus interacciones farmacológicas en MEDLINE® y EMBASE®, tomando como límites los idiomas español e inglés y los descriptores «nombre del fármaco antineoplásico» AND («*drug interactions*» OR «*pharmacokinetic*»). Asimismo se realizó la búsqueda en las bases de datos Up-to-date® y MICROMEDEX® y en ficha técnica del medicamento de la EMA y de la FDA. También se analizó la información disponible en los resúmenes de los congresos europeos y nacionales de farmacia hospitalaria y oncología de los últimos 4 años. Cuando una interacción analizada resultó ser de relevancia clínica, se buscó la mejor alternativa farmacoterapéutica no sujetas a interacción farmacológica. Se consideraron de relevancia clínica las interacciones clasificadas como categorías C, D y X de Lexi-interact® de Lexi-comp®⁹.

Las interacciones farmacológicas farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antineoplásicos orales se clasificaron según las evidencias observadas en las siguientes categorías, por orden creciente de potencial relevancia: IF de relevancia no determinada, IF no relevante, IF relevante, y IF relevante con series de casos con consecuencias clínicas. Además, se incorporaron los efectos que los antineoplásicos ocasionan sobre algunos fármacos cuando la IF se consideró de gravedad.

Resultados

Se identificaron un total de veintitrés fármacos antineoplásicos. Fludarabina, clorambucilo, lenalidomida, melfalan y talidomida son aquellos con menor probabilidad de ocasionar una interacción farmacológica. Los inhibidores de la tirosin kinasa (especialmente erlotinib, imatinib, lapatinib y pazopanib) son los fármacos con más interacciones farmacológicas descritas, muchas de ellas con consecuencias clínicas severas, con aumentos y descensos de los niveles plasmáticos de los agentes antineoplásicos.

Los principios activos identificados que pueden tener interacciones farmacológicas con antineoplásicos fueron principalmente: alopurinol, amiodarona, carbamazepina, dabigatran, digoxina, espironolactona, fenitoina, itraconazol, repaglinida, silodosina, tamoxifeno, verapamilo y warfarina.

Las IF a través del citocromo P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4 fueron las más importantes para los inhibidores de la tirosin kinasa. Otras sustancias no medicamentosas, con importante potencial de poder causar una IF de relevancia fueron los inmunomoduladores (extractos de *equinacea*) y el *Hypericum perforatum*.

Las IF más relevantes desde el punto de vista clínico se resumen en las siguientes tablas, junto a los estudios analizados y las conclusiones de su interpretación:

Tabla I: *Interacciones de relevancia clínica presentes en más de un antineoplásico.*

Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico.

Abiraterona

Tabla II: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: abiraterona.*

Capecitabina

Tabla III: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: capecitabina.*

Dasatinib

Tabla IV: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: dasatinib.*

Erlotinib

Tabla V: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: erlotinib.*

Fludarabina

Tabla VI: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: fludarabina.*

Gefinitib

Tabla VII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: gefinitib.*

Imatinib

Tabla VIII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: imatinib.*

Lapatinib

Tabla IX: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: lapatinib.*

Lenalidomida

Tabla X: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: lenalidomida.*

Melfalan

Tabla XI: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: melfalan.*

Mercaptopurina

Tabla XII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: mercaptopurina.*

Nilotinib

Tabla XIII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: nilotinib.*

Pazopanib

Tabla XIV: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: pazopanib.*

Regorafenib

Tabla XV: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: regorafenib.*

Sorafenib

Tabla XVI: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: sorafenib.*

Sunitinib

Tabla XVII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: sunitinib.*

Talidomida

Tabla XVIII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: talidomida.*

Tegafur

Tabla XIX: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: tegafur.*

Temozolamida

Tabla XX: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: temozolamida.*

Topotecan

Tabla XXI: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: topotecan.*

Tretinoína

Tabla XXII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: tretinoína.*

Vinorelbina

Tabla XXIII: *Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: vinorelbina.*

Tabla 1. Interacciones de relevancia clínica presentes en más de un antineoplásico

Agentes antineoplásicos	Fármacos interaccionantes	Mecanismo de la interacción	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Clorambucilo, Fludarabina, Imatinib, Lenalidomida, Melfalan, Mercaptopurina, Pazopanib, Talidomida, Vinorelbina	Fitoterapia inmunomoduladora: equinacea.	Se sabe que las equinaceas poseen efectos inmunostimulantes por activación de los macrófagos y proliferación de linfocitos B, oponiéndose al efecto terapéutico de los antineoplásicos.	No descrita.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Monitorizar estrechamente la efectividad del tratamiento. B. Evitar el empleo de la equinacea si es posible.	10-18
Clorambucilo, Fludarabina, Imatinib, Lenalidomida, Melfalan, Mercaptopurina, Pazopanib, Talidomida, Vinorelbina	Inmunomoduladores: roflumilast.	La actividad inmunomoduladora/antiinflamatoria de roflumilast podría sumarse a la de los fármacos citotóxicos con posibles consecuencias clínicas.	No descrita.	La Agencia Canadiense del Medicamento recomienda evitar el tratamiento conjunto de roflumilast con cualquier fármaco inmunosupresor. No obstante, la FDA no recoge dicha recomendación.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Podría ser prudente evitar el empleo de roflumilast si es posible. En caso contrario, monitorizar estrechamente al paciente.	10-18
Clorambucilo, Dasatinib, Imatinib, Melfalan, Mercaptopurina, Nilotinib, Pazopanib, Sorafenib, Sunitinib	Inmunosupresores: leflunomida.	Podría aumentarse los efectos tóxicos de leflunomida, especialmente la pancitopenia, agranulocitosis y trombopenia por acción sinérgica.	No descrita.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Monitorizar estrechamente la seguridad del tratamiento conjunto leflunomida-agente antineoplásico.	10,12-16, 19-23
Clorambucilo, Dasatinib, Imatinib, Melfalan, Nilotinib, Sorafenib, Sunitinib	Antipsicóticos: clozapina.	Los agentes inmunosupresores podrían aumentar el riesgo de ocasionar una agranulocitosis.	Clozapina causa agranulocitosis per-sé, que incluso puede ocasionar el fallecimiento del paciente. Su uso simultáneo con fármacos que supriman la médula ósea debería evitarse para minimizar el incremento del riesgo de agranulocitosis.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Evitar el uso de clozapina junto a cualquier fármaco inmunosupresor.	10,12-16, 19-23
Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Regorafenib, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib.	Mifepristona.	Incrementa las concentraciones plasmáticas de sustratos del CYP P450 3A4. Los inhibidores de la tirosin quinasa enuncian aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT.	No descrita.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Disminuir la dosis de dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, y monitorizar los niveles plasmáticos durante las dos semanas siguientes al tratamiento con mifepristona. B. No emplear mifepristona en pacientes en tratamiento con lapatinib.	12, 19, 23-26

Tabla 1. Interacciones de relevancia clínica presentes en más de un antineoplásico (cont.)

Agentes antineoplásicos	Fármacos interaccionantes	Mecanismo de la interacción	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Dasatinib, Imatinib, Sorafenib.	Paracetamol.	Dasatinib inhibe la O-glucuronidación de paracetamol.	Posible aumento de la toxicidad hepática de paracetamol.	In vivo no se ha demostrado esta interacción tras administrar una dosis de 1.000 mg de paracetamol y múltiples dosis diarias de 400 mg de imatinib.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Precaución cuando se administren dosis altas de dasatinib o sorafenib y paracetamol de forma concomitante. B. En el caso de imatinib se recomienda no emplear paracetamol de forma concomitante.	19, 21-23, 27-29
Capecitabina, Tegafur	Fármacos que inhiben la producción de ácido úrico: alopurinol.	Desconocido.	Se han observado interacciones del 5-FU con alopurinol que pueden disminuir la eficacia del 5-FU.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Se recomienda evitar el uso concomitante de alopurinol con capecitabina o tegafur.	30,31
Capecitabina, Tegafur	Antivirales de uso sistémico: brivudina.	Su derivado trifosforilado actúa como un inhibidor competitivo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa, enzima limitante del metabolismo del 5-FU.	No descrita.	Múltiples casos publicados con fallecimientos como resultado final, además de aplasias medulares, síndrome mano-pie, rash, exantema.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas. A. No utilizar Brivudina junto a capecitabina. Debe esperarse al menos 4 semanas, desde que termine un tratamiento con brivudina para emplear 5-FU o cualquiera de sus profármacos. B. Como alternativa terapéutica más segura podría emplearse, monitorizando estrechamente al paciente, tanto aciclovir como famciclovir, que requieren una enzima específica viral para su fosforilación y activación.	30-36
Erlotinib, Gefitinib, Imatinib, Sorafenib.	Anticoagulantes derivados de la cumarina: warfarina, acenocumarol	Desconocido.	Aumento del Ratio Internacional Normalizado (INR) y hemorragias que en algunos casos fueron mortales.	Se han descrito casos de elevación del INR en pacientes en tratamiento concomitante de erlotinib y warfarina que requirió reversión con fitomenadiona.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas. A. Los pacientes en tratamiento con erlotinib que requieren anticoagulación con derivados de la cumarina deben ser monitorizados regularmente para detectar cambios en el tiempo de protombina o en el INR. B. El empleo de heparina de bajo peso molecular puede ser una alternativa más segura.	12, 34-40

Tabla 2. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: abiraterona

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2D6: codeína, dextrometorfano, flecaína, gefitinib, haloperidol, metoprolol, oxicodona, propafenona, propranolol, risperidona, tramadol y venlafaxina.	Se cree que abiraterona es un inhibidor potente de CYP P450 2D6.	Se ha observado que sustratos del CYP P450 2D6 han tenido un aumento considerable del área bajo la curva. Dextrometorfano aumentó 2,9 veces tras ser administrado con prednisona 5 mg/12 h y abiraterona 1 g/24 h.	Se realizó un estudio en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración química para valorar la modificación en la farmacocinética de abiraterona y dextrometorfano. Aumentó la concentración plasmática máxima del antitúgeno un 275%.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se recomienda emplear alternativas farmacoterapéuticas a fármacos metabolizados por el CYP P450 2D6 y que tengan estrecho margen terapéutico (Por ejemplo: metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecaína, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP P450 2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). B. Si otras alternativas no son posibles, extremar la precaución.	41-43
Sustratos del CYP P450 2C8: paclitaxel, repaglinida.	Abiraterona inhibe el CYP P450 2C8.	In vitro se ha observado una inhibición significativa de abiraterona sobre la enzima responsable del CYP P450 2C8. No hay datos clínicos sobre el empleo de abiraterona con fármacos sustratos del CYP P450 2C8.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se recomienda monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos de toxicidad por sustratos de CYP P450 2C8.	41, 42
Inhibidores del CYP P450 3A4 (claritromicina, telitromicina,...) o inductores del CYP P450 3A4 (carbamazepina, fenitoína...)	Abiraterona es sustrato del CYP P450 3A4	No se ha evaluado in vivo los efectos que los fármacos inductores o inhibidores del CYP P450 3A4 tendrían sobre abiraterona Datos in vivo, muestran que abiraterona es sustrato del CYP P450 3A4, pero se desconoce la influencia en la farmacocinética que pudiera tener.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes de CYP P450 3A4 durante el tratamiento.	41, 42
Antagonista de receptores mineralocorticoides: eplerenona, espironolactona.	Se ha observado una activación de receptores androgénicos mutantes, nativos (wildtype), y T877A por eplerenona y espironolactona.	No descrita.	En un estudio in vitro se observó que eplerenona y espironolactona podrían disminuir la eficacia de abiraterona por ocasionar el efecto contrario a ésta, por lo cual podría enmascararse como resistencia clínica a abiraterona en algunos pacientes.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. Valorar evitar el tratamiento de abiraterona con eplerenona o espironolactona.	44

Tabla 3. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: capecitabina

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2C9: fenitoína, warfarina.	Inhibición del CYP P450 2C9 por capecitabina o sus metabolitos.	Alteración de los parámetros de coagulación y/o sangrado en pacientes tratados con capecitabina. Estas reacciones pueden manifestarse tras algunos días de tratamiento conjunto, pero pueden aparecer hasta varios meses, y en algunos casos, incluso dentro del primer mes tras finalizar el tratamiento con capecitabina. Además, se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína.	Se ha observado en casos aislados, síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de capecitabina. Parece que la interacción es dosis dependiente de capecitabina, con un periodo de tiempo hasta el inicio de la clínica variable, pero superior siempre a las 4 semanas.	Modificación relevante en la farmacocinética de anticoagulantes con series de casos con consecuencias clínicas. A. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina, o fenitoína, concomitantemente con capecitabina deben monitorizarse de forma regular. B. Valorar el empleo de heparinas de bajo peso molecular u otros antiepilépticos junto a capecitabina. C. No se han descrito interacciones con otros anticoagulantes orales, pero la novedad terapéutica que éstos suponen no hace recomendable su empleo.	30,45,46,47
Detoxificantes para tratamientos antineoplásicos: ácido folínico.	Desconocido, posible modificación de la farmacodinamia de capecitabina.	El ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada.	Se han observado fallecimientos por enterocolitis, diarrea y deshidratación en pacientes ancianos que recibían semanalmente ácido folínico y 5-fluoruracilo.	Modificación relevante en la farmacodinamia con series de casos con consecuencias clínicas. A. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3 g/m ² por día mientras que es de sólo 2 g/m ² por día cuando capecitabina se combina con ácido folínico (30 mg/12 h vía oral).	30, 45, 47
Antiácidos: sales de magnesio.	El cambio en el pH causa posiblemente un retardo y aumento en la disolución de capecitabina.	Pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).	No descrita.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. No modificar tratamientos farmacológicos que contemplen capecitabina y sales de magnesio.	30, 45
Interferones: interferón alfa 2A.	Desconocido.	El interferón alfa 2a tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3 g/m ² por día mientras que es de sólo 2 g/m ² por día cuando capecitabina se combina con interferón alfa 2a (3 MUl/m ² por día).	30, 45

Tabla 4. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: dasatinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de dasatinib.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. No se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes del CYP P450 3A4 en pacientes que reciban dasatinib.	19,21, 48,49
Inductores del CYP P450 3A4: dexametasona, fenitoína, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Se ha demostrado disminución de los niveles plasmáticos de dasatinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar administración de dasatinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.	
Sustratos del CYP P450 3A4: ciclofosfamida, ciclosporina, cisaprida, cloroquina, ergotamina, estatinas, ivabradina pimoizida, quinidina, tacrolimus, tamoxifeno, terfenadina, sirolimus.	Inhibición el CYP P450 3A4 por parte de dasatinib.	Se ha descrito aumento de los niveles plasmáticos de simvastatina cuando se administra junto con dasatinib.	No descrita.	C. Evitar el uso concomitante de dasatinib con tacrolimus tópico y con ivabradina. Cambiar el tratamiento o utilizar dasatinib con precaución con el resto de sustratos del CYP P450 3A4.	
Inhibidores de la glicoproteína P: ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino.	Inhibición del transportador de sustancias activas.	No descrita.	Incremento del riesgo de que se produzca un aumento del intervalo QT producido por dasatinib.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. No se han establecido las consecuencias clínicas de esta interacción. Se deberá tener precaución con los pacientes que presenten dicha interacción.	21
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2.	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal alteran la solubilidad de dasatinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de dasatinib cuando se administró horas después de famotidina u omeprazol, o junto con hidróxido de aluminio/magnesio.	Se ha descrito disminución de los niveles plasmáticos de dasatinib en pacientes en tratamiento con famotidina, nizatidina y lansoprazol.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No emplear inhibidores de la bomba de protones ni anti-H2 en pacientes en tratamiento con dasatinib. B. Si es necesario el uso de un antiácido junto con dasatinib, se deberá tomar al menos 2 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria del inhibidor de la tirosin kinasa.	48-50

Tabla 5. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: erlotinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, voriconazol); inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de erlotinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética A. Precaución cuando se combinen erlotinib con inhibidores del CYP P450 3A4. Si se observa toxicidad se deberá reducir la dosis de erlotinib.	37,38, 51,52
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de erlotinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar la administración de erlotinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se debe considerar un aumento de dosis hasta 300 mg en los pacientes que requieren tratamiento concomitante con inductores potentes tales como rifampicina.	
Sustratos del CYP P450 3A4: estatinas, midazolam.	Desconocido.	Disminución de la disponibilidad oral de midazolam en el tratamiento previo o coadministrado con erlotinib. Puede aumentar el riesgo de miopatía inducida por estatinas, incluyendo rabdomiolisis.	Se ha descrito algún caso de rabdomiolisis debida a la interacción entre simvastatina y erlotinib.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas. C. Precaución al administrar estatinas metabolizadas por el CYP P450 3A4 junto con erlotinib. Rosuvastatina, pitavastatina, fluvastatina y pravastatina podrían tener menor riesgo de IF por su mínimo o nulo paso por el CYP P450 3A4.	
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H ₂ .	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal pueden alterar la solubilidad de erlotinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de erlotinib (AUC y C _{max}).	Los estudios realizados tras la comercialización de erlotinib no aclaran la relevancia clínica de la interacción. En un caso publicado, la C _{min} de erlotinib disminuye cuando pantoprazol es administrado concomitantemente a altas dosis vía parenteral pero los niveles plasmáticos se recuperan cuando se administran dosis más bajas por vía oral.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Si es necesario el uso de un antiácido junto con erlotinib, se deberá tomar al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de erlotinib. B. Se debe evitar la combinación de erlotinib con inhibidores de la bomba de protones. C. Si se considera necesario el uso de ranitidina, no tomar erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 h horas después de la dosis de ranitidina.	37,38, 53,54
Inhibidores del CYP P450 1A2: ciprofloxacino, fluvoxamina.	Inhibición del CYP P450 1A2 por ciprofloxacino y otros inhibidores potentes.	Aumento de los niveles plasmáticos de erlotinib (AUC) y de su metabolito activo.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Precaución cuando se combinen erlotinib con inhibidores del CYP P450 1A2. Si se observan reacciones adversas relacionadas con dicha combinación puede reducirse la dosis de erlotinib.	37,38
Inhibidores de la glicoproteína P: ciclosporina, verapamilo	Inhibición del transportador de sustancias activas.	Se puede producir alteración de la distribución y eliminación de erlotinib.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética con relevancia no determinada. A. No se ha determinado la relevancia clínica de esta interacción. Se deberá tener precaución con los pacientes que la presenten.	37

Tabla 6. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: fludarabina

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidor de la adenosina desaminasa: pentostatina.	Desconocido. Podría ser un efecto sumatorio de las toxicidades pulmonares de ambos fármacos, o bien una modificación en la farmacodinamia.	En un ensayo clínico en el que se asociaron estas dos sustancias, se observó una incidencia de toxicidad pulmonar severa o fatal en 4 de 6 pacientes.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacodinamia. A. No usar a la vez pentostatina y fludarabina.	11, 55
Inhibidores de la captación de adenosina: alopurinol, dipiridamol.	Desconocido. Parece que los inhibidores de la captación de adenosina disminuyen la captación de fludarabina por la célula, disminuyendo su eficacia.	Se cree que dipiridamol puede reducir la eficacia terapéutica de fludarabina.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Precaución al emplear ambos fármacos concomitantemente.	55

Tabla 7. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: gefitinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 2D6: abiraterona.	Inhibición del CYP P450 2D6 por abiraterona.	Aumento de los niveles de gefitinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No emplear concomitantemente abiraterona y gefitinib. Cuando ello no sea posible, monitorizar al paciente con el fin de identificar signos de toxicidad. B. Debe considerarse un ajuste de dosis de metoprolol y otros sustratos del CYP P450 2D6, especialmente los de estrecha ventana terapéutica.	39, 41, 56
Metoprolol.	Inhibición del CYP P450 2D6 por gefitinib.	Aumento de los niveles plasmáticos de metoprolol.	No descrita.		
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol, posaconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de gefitinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Precaución cuando se combinen gefitinib con inhibidores del CYP P450 3A4. Si se observa toxicidad se deberá reducir la dosis de gefitinib.	
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de gefitinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar la administración de gefitinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se debe considerar un aumento de dosis hasta 500 mg en los pacientes que requieren tratamiento concomitante con inductores potentes.	39, 40, 57
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H ₂ .	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal pueden alterar la solubilidad de gefitinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de gefitinib (AUC y C _{max}).	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. En todos los casos se recomienda monitorizar la terapia para detectar falta de eficacia de gefitinib.	39, 40, 56

Tabla 8. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: imatinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2D6: metoprolol, nebivolol, tamoxifeno, tramadol.	Inhibición del CYP P450 2D6 por imatinib.	Aumento de los niveles plasmáticos de metoprolol y nebivolol y disminución de niveles de metabolitos activos de tamoxifeno y tramadol.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar el tratamiento concomitante de imatinib con metoprolol y tamoxifeno. Se recomienda vigilar al paciente que sea tratado simultáneamente con imatinib y nebivolol y tramadol.	12, 27, 28
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol); itraconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de imatinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Precaución cuando se combinen imatinib con inhibidores del CYP P450 3A4. Si se observa toxicidad se deberá reducir la dosis de imatinib.	12, 27, 28, 58-64
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de imatinib cuando se administra junto con rifampicina o fármacos antiepilepticos.	Se han publicado estudios in vitro que evalúan el mecanismo de acción de la interacción del Hypericum perforatum con medicamentos.	B. Evitar la administración de imatinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se debe considerar un aumento de dosis hasta 50% en los pacientes que requieren tratamiento concomitante con inductores potentes y monitorizar la respuesta clínica del paciente.	
Sustratos del CYP P450 3A4: alfentanilo, bortezomib, budesonida, ciclosporina, clopidogrel, docetaxel, ergotamina, estatinas, everolimus, fentanilo, ivabradina, pimoizida, quinidina, ranolazina, sirolimus, tacrolimus.	Posible autoinhibición del CYP P450 3A4 por parte de imatinib.	Imatinib puede aumentar los niveles plasmáticos de estos fármacos.	Se han publicado estudios del mecanismo por el cual imatinib interacciona con sustratos del CYP P450 3A4. Además se ha demostrado que imatinib no interacciona con rosuvastatina. Se ha descrito un caso de disfunción renal en paciente transplantado en tratamiento con ciclosporina que inició tratamiento con imatinib.	C. Evitar el uso concomitante de imatinib con tacrolimus tóxico, con pimoizida y con ivabradina. Considerar reducir la dosis oral de budesonida cuando se administra junto con imatinib así como cambiar la terapia o utilizar el imatinib con precaución con el resto de sustratos del CYP P450 3A4. Rosuvastatina, pitavastatina, fluvastatina y pravastatina podrían tener menor riesgo de IF por su mínimo o nulo paso por el CYP P450 3A4.	
Antiinflamatorios no esteroideos: ibuprofeno.	Ibuprofeno podría disminuir la actividad del transportador de imatinib al interior de las células BCR-ABL positivas.	No descrita.	Se ha descrito una posible disminución de la respuesta clínica de imatinib.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Considerar cambiar el tratamiento con ibuprofeno en pacientes que estén siendo tratados con imatinib.	12, 65, 66

Tabla 9. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: lapatinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2C8: paclitaxel, repaglinida.	Lapatinib inhibe el CYP P450 2C8.	Aumento de los niveles plasmáticos de los sustratos de dicho citocromo.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar la administración de lapatinib con medicamentos de estrecho margen terapéutico sustratos del CYP P450 2C8.	67, 68
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de lapatinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar la interacción de lapatinib con inhibidores fuertes del CYP P450 3A4. Si ello no fuera posible, reducir la dosis de lapatinib a 500 mg/día durante el tratamiento de ambos fármacos e incluso una semana después de finalizado el mismo.	25, 67-69
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de lapatinib cuando se administra junto con carbamacepina.	Se ha descrito que la interacción de lapatinib y dexametasona aumenta el riesgo de desarrollar hepatotoxicidad y alteraciones de la ALT.	B. Evitar la administración de lapatinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se debe considerar un aumento de dosis hasta 4.500 o 5.500 mg/día según tolerancia en los pacientes que requieren tratamiento concomitante con inductores potentes.	
Sustratos del CYP P450 3A4: cisaprida, ivabradina, midazolam, pazopanib, primidol, quinidina.	Lapatinib actúa como inhibidor del CYP P450 3A4.	Aumento de los niveles plasmáticos de midazolam administrado vía oral. Ivabradina y pazopanib pueden aumentar el efecto prolongador del intervalo QT producido lapatinib.	No descrita.	C. Se debe evitar la administración concomitante de lapatinib y medicamentos de estrecho margen terapéutico que sean sustratos del CYP P450 3A4. D. No emplear ivabradina en pacientes en tratamiento con lapatinib. E. Considerar una terapia alternativa al pazopanib en pacientes en tratamiento con lapatinib.	
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H ₂ .	Los medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones pueden alterar la solubilidad de lapatinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de lapatinib (AUC y C _{max}).	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Si es necesario el uso de un antiácido junto con lapatinib, se deberá tomar al menos 4 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria de lapatinib. B. Se debe evitar la combinación de lapatinib con inhibidores de la bomba de protones. Si se considera necesario el uso de ranitidina, no tomar erlotinib al menos 2 horas antes ó 10 horas después de la dosis de ranitidina.	67-68

Tabla 10. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: lenalidomida

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del transportador glicoproteína P: ciclosporina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, quinidina, verapamilo.	Lenalidomida es un sustrato de la Glicoproteína P1. Inhibición del metabolismo de lenalidomida por inhibidores de dicha proteína.	Posible aumento de los niveles de lenalidomida.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Se debe estrechar el control del paciente para valorar la seguridad del tratamiento con lenalidomida.	70,71
Digitalicos: digoxina.	La administración concomitante de 10 mg/día de lenalidomida incrementó la exposición plasmática de digoxina (0,5 mg, dosis única) en un 14%.	Posible aumento de los niveles de digoxina.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de digoxina no relevante. A. Se debe estrechar el control del paciente para valorar la seguridad del tratamiento con digoxina entre los tratados además con lenalidomida.	70, 71

Tabla 11. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: melfalan

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Compuestos con platino cisplatino	La toxicidad renal de los compuestos de platino podría ocasionar un incremento en la de melfalan. Se desconoce si por disminución de su excreción.	Posible aumento de la toxicidad de melfalan secundaria a alteración renal por cisplatino.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Monitorizar estrechamente al paciente para controlar la posible toxicidad del tratamiento.	14

Tabla 12. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: mercaptopurina

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inmunosupresores: azatioprina.	Es metabolizado a nivel hepático a mercaptopurina. Su combinación puede causar un incremento de la toxicidad, principalmente mielosupresión.	No descrita.	Al menos, se ha detectado un caso mortal asociado al empleo concomitante de ambos fármacos.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas. A. No utilizar azatioprina junto a mercaptopurina.	15, 74
Fármacos que inhiben la producción de ácido úrico: alopurinol.	La inhibición de la xantina oxidasa por alopurinol, enzima implicada en el efecto de primer paso hepático de mercaptopurina, podría causar una elevación de sus niveles plasmáticos de forma significativa.	No descrita.	Son múltiples los casos descritos de aumento de la toxicidad de mercaptopurina asociado a alopurinol. Se cree que el uso de la mercaptopurina administrada vía parenteral podría ser más seguro.	Modificación relevante en la farmacocinética con series de casos con consecuencias clínicas. A. Se recomienda, disminuir la dosis de mercaptopurina un 25% al administrarla junto a alopurinol, o bien estrechar el seguimiento del paciente.	15
Derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA): mesalazina, sulfasalazina.	Los derivados del 5-ASA podrían disminuir el metabolismo de los análogos de bases púricas, aumentando la toxicidad de mercaptopurina.	No descrita.	Se han observado casos de aplasia medular. Parece poco probable que la interacción tenga lugar, pues las consecuencias clínicas solamente se han observado entre los pacientes con déficit de la enzima tiopurina metiltransferasa.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Debe establecerse un seguimiento estrecho del paciente cuando se utilicen a la vez un derivado del 5-ASA y un fármaco con estructura de base púrica.	15

Tabla 13. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: nilotinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2D6: metoprolol, nebivolol, tamoxifeno, tramadol.	Inhibición del CYP P450 2D6 por nilotinib.	Aumento de los niveles plasmáticos de metoprolol y nebivolol, y disminución de los niveles de metabolitos activos de tamoxifeno y tramadol.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar el tratamiento concomitante de nilotinib con metoprolol y tamoxifeno. Se recomienda vigilar al paciente que sea tratado simultáneamente con nilotinib y nebivolol o tramadol.	20, 75-77
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se administra junto con ketoconazol.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes del CYP P450 3A4 en pacientes que reciban nilotinib.	20, 75-77
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Se ha demostrado disminución de los niveles plasmáticos de nilotinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar administración de nilotinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.	
Sustratos del CYP P450 3A4: cloroquina, ciclosporina, cisaprida, ergotamina, midazolam, pimozida, quinidina, tamoxifeno, terfenadina.	Inhibición del CYP P450 3A4 por parte de nilotinib.	Se ha descrito aumento de los niveles plasmáticos de midazolam tras administrar una dosis única de nilotinib.	No descrita.	C. Se deberá tener precaución al administrar nilotinib junto con alguno de estos fármacos de estrecho margen terapéutico.	
Inhibidores de la glicoproteína P: colchicina, everolimus, siodosina, topotecan.	Inhibición del transportador de sustancias activas.	Probable aumento de las concentraciones plasmáticas de nilotinib.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. No se han establecido las consecuencias clínicas de esta interacción. Se deberá tener precaución con los pacientes que presenten dicha interacción.	20, 75-76
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2.	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal pueden alterar la solubilidad de nilotinib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Disminución de los niveles plasmáticos de nilotinib cuando se administró a pacientes que tomaban 40 mg diarios de esomeprazol.	Los artículos publicados tras la comercialización de nilotinib demuestran que esta interacción no es clínicamente significativa.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. Emplear con precaución inhibidores de la bomba de protones en pacientes en tratamiento con nilotinib. Si se requiere el uso de un anti-H2, administrar 10 horas antes ó 2 horas después de la dosis de nilotinib. Si es necesario el uso de un antiácido junto con nilotinib, se deberá tomar al menos 10 horas antes ó 2 horas después de la dosis diaria del inhibidor de la tirosin kinasa.	20, 75-77

Tabla 14. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: pazopanib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de pazopanib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar el uso concomitante de pazopanib con inhibidores del CYP P450 3A4. Si no es posible evitar la asociación, reducir la dosis de pazopanib a 400 mg diarios y prestar especial atención a las reacciones adversas ya que se puede requerir reducciones adicionales de dosis.	16, 78, 79
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Rifampicina puede disminuir los niveles plasmáticos de pazopanib.	No descrita.	B. Evitar la administración de pazopanib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4. Se recomienda seleccionar una medicación alternativa concomitante que no tenga capacidad o que tenga la mínima capacidad de inducción enzimática.	
Sustratos del CYP P450 3A4: estatinas, ivabradina, tacrolimus.	Desconocido.	Se han observado elevaciones de los niveles de transaminasas en pacientes que en tratamiento con pazopanib y simvastatina. Ivabradina puede aumentar el efecto prolongador del intervalo QT producido por otros fármacos.	No descrita.	C. Precaución al administrar simvastatina junto con pazopanib. Suspender el tratamiento si se desarrollan elevaciones de las transaminasas. Precaución en el tratamiento concomitante de pazopanib con otras estatinas. No emplear ivabradina ni tacrolimus tópicos en pacientes en tratamiento con pazopanib.	
Medicamentos que alteran el pH gástrico: antiácidos, inhibidores de la bomba de protones, antagonistas de los receptores H2.	Los medicamentos que alteran el pH gastrointestinal superior pueden alterar la solubilidad de pazopanib y por lo tanto su biodisponibilidad.	Esomeprazol disminuye un 40% los niveles plasmáticos de pazopanib (AUC y C _{max}).	La interacción omeprazol-pazopanib parece no ser clínicamente relevante.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se deberá evitar la administración conjunta de pazopanib con medicamentos que aumentan el pH gástrico. Si es necesario el uso de un antiácido junto con pazopanib, este se deberá tomar al menos 10 horas antes ó 2 horas después de la toma del antiácido. En caso de considerar la administración conjunta de pazopanib y un IBP administrar ambos fármacos en ausencia de alimentos, una vez al día y por la noche. Si se considera necesario el uso de un anti-H2, esta deberá administrarse de forma escalonada, es decir, tomar pazopanib al menos 10 horas antes ó 2 horas después de la dosis de anti-H2.	16, 78, 79
Inhibidores de la glicoproteína P: ciclosporina, lapatinib, verapamilo.	Inhibición del transportador de sustancias activas.	Se puede producir alteración de la distribución y eliminación de pazopanib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se deberá tener precaución con los pacientes que presenten dicha interacción.	16, 80, 81

Tabla 15. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: regorafenib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4 (claritromicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol y voriconazol) Y UGT1A9.	Regorafenib es metabolizado a través del CYP P450 3A4 y la uridindifosfato glucuronosil transferasa (UGT1A9).	Ketoconazol provocó un aumento del 33% en el AUC, y una disminución de sus metabolitos activos M-2 y M-5 del 90%.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se recomienda evitar el uso de regorafenib con inhibidores potentes del CYP P450 3A4.	26, 82, 83
Inductores del CYP P450 3A4: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, rifampicina.	Regorafenib es metabolizado a través del CYP P450 3A4.	Rifampicina ocasionó un aumento del 50% del AUC de regorafenib, además de un aumento de 3 a 4 veces en la exposición media al metabolito activo M-5.	No descrita.	B. Se recomienda evitar el uso de regorafenib con inductores potentes del CYP P450 3A4, y seleccionar, cuando sea posible, una alternativa al inductor del citocromo CYP P450 3A4.	
Sustratos del UGT1A1: irinotecan	Competencia por la enzima uridindifosfato glucuronosil transferasa 1A1.	A los 5-7 días de suspender regorafenib, se observó como irinotecan, sustrato de la UGT1A1, tuvo un aumento el AUC de un 28%.	No descrita.	C. Se recomienda estrechar la vigilancia de los pacientes que están o han sido tratados con regorafenib y van a ser tratados con un irinotecan.	
Agentes secuestradores de sales biliares.	Regorafenib, y sus metabolitos M-2 y M-3 tienen circulación enterohepática.	Los agentes secuestradores de sales biliares, como colestiramina pueden disminuir la absorción o reabsorción y disminuir los niveles del antineoplásico.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Se desconoce la relevancia clínica, no obstante, se recomienda evitar el uso de resinas de intercambio con regorafenib.	26, 82, 83

Tabla 16. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: sorafenib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inductores del CYP P450 3A4: carbamazepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Disminución de los niveles plasmáticos de sorafenib cuando se administra junto con rifampicina o fármacos antiépilépticos.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No utilizar inductores fuertes del CYP P450 3A4 en pacientes en tratamiento con sorafenib.	84-86

Tabla 17. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: sunitinib

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol, voriconazol); Inhibidores de la proteasa (atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir); macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina).	Inhibición del CYP P450 3A4.	Aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se administra junto con ketoconazol.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No se recomienda la administración sistémica de inhibidores potentes del CYP P450 3A4 en pacientes que reciban sunitinib.	23, 87, 88
Inductores del CYP P450 3A4: carbamacepina, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, Hypericum perforatum, primidona, rifampicina.	Inducción del CYP P450 3A4.	Se ha demostrado disminución de los niveles plasmáticos de sunitinib cuando se administra junto con rifampicina.	No descrita.	B. Evitar administración de sunitinib junto con un inductor fuerte del CYP P450 3A4, deben usarse medicamentos alternativos con menor potencial de inducción enzimática.	
Inhibidores de la glicoproteína P: colchicina, everolimus, dabigatran, silodosina, topotecan.	Inhibición del transportador de sustancias activas.	Probable aumento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. No se han establecido las consecuencias clínicas de esta interacción. Se recomienda buscar una terapia alternativa a dabigatran. Se deberá tener precaución con los pacientes que presenten dicha interacción.	23

Tabla 18. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: talidomida

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, derivados opioides, barbitúricos. Especialmente observado con: azelastina, buprenorfina, mirtazapina, oxicrato, pramipexol, rosiglitona, zolpidem.	Acción sinérgica de los efectos de talidomida y el ansiolítico, hipnóticos, antipsicóticos, antihistamínicos H1, derivados opioides, o barbitúricos.	La asociación de talidomida y otros fármacos depresores del SNC han mostrado un posible efecto aditivo, con aumento del riesgo de ataxia, somnolencia, depresión respiratoria, confusión, debilidad.	Se ha observado la clínica descrita en algunos pacientes tratados con benzodiazepinas, además de talidomida.	Modificación relevante en la farmacodinamia con series de casos con consecuencias clínicas. A. Se recomienda precaución cuando se utilice talidomida con otros medicamentos depresores del SNC o que pueden producir somnolencia.	17, 89-91

Tabla 19. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: tegafur

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Sustratos del CYP P450 2C9: warfarina.	Posible inhibición del CYP P450 2C9 por tegafur o sus metabolitos.	Se ha observado un aumento de la actividad de los anticoagulantes cumarínicos.	No descrita.	Modificación farmacocinética del anticoagulante de relevancia no determinada. A. Aquellos pacientes que tomen anticoagulantes derivados de cumarina concomitantemente con tegafur deben monitorizarse de forma regular para detectar alteraciones en sus parámetros de coagulación. B. Valorar el empleo de heparinas de bajo peso molecular. C. No se han descrito interacciones con otros anticoagulantes orales, pero la novedad terapéutica que éstos suponen no hace recomendable su empleo.	31
Sustratos del CYP P450 2C9: fenitoína.	Inhibición del CYP P450 2C9 por capecitabina o sus metabolitos.	Se ha observado un incremento en las concentraciones plasmáticas de fenitoína posiblemente por disminución del metabolismo hepático.	Descripción de casos clínicos publicados. Donde se ha observado en casos aislados, síntomas de intoxicación por fenitoína durante el uso concomitante de capecitabina. Parece que la interacción es dosis dependiente de capecitabina, con un periodo de tiempo hasta el inicio de la clínica variable, pero superior siempre a las 4 semanas.	Modificación relevante en la farmacocinética de fenitoína con series de casos con consecuencias clínicas. A. Se debe monitorizar regularmente a aquellos pacientes que tomen fenitoína concomitantemente con tegafur para detectar aumento de la concentración plasmática de fenitoína. B. Es recomendable valorar el empleo de fármacos anticonvulsivos alternativos para su administración junto a tegafur.	31
Detoxificantes para tratamientos antineoplásicos: ácido folínico.	Posible modificación de la farmacodinamia de capecitabina.	El ácido folínico tiene un efecto sobre la farmacodinamia de capecitabina y su toxicidad puede verse aumentada.	Se han observado muertes por enterocolitis, diarrea y deshidratación en pacientes ancianos que recibían semanalmente ácido folínico y 5-fluoruracilo.	Modificación relevante en la farmacodinamia con series de casos con consecuencias clínicas. A. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia empleando el régimen intermitente es de 3 g/m ² por día mientras que es de sólo 2 g/m ² por día cuando capecitabina se combina con ácido folínico (30 mg dos veces al día por vía oral).	31, 92
Antiácidos: sales de magnesio.	El cambio en el pH causa posiblemente un retardo y aumento en la disolución de tegafur.	Pequeño aumento de las concentraciones plasmáticas de capecitabina y de un metabolito (5'-DFCR); no hubo ningún efecto sobre los 3 principales metabolitos (5'-DFUR, 5-FU y FBAL).	No descrita.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. No parece necesario ningún cambio en la farmacoterapia como consecuencia de esta interacción.	31, 92
Antibacterianos: imidazoles: Nitroimidazoles (Metronidazol)	Podrían aumentar los niveles de 5-FU al reducir su aclaramiento.	Teóricamente podría producirse una inhibición en la excreción de tegafur.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Precaución ante posibles incrementos de la toxicidad de tegafur.	31

Tabla 20. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: temozolamida

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Antagonistas de los receptores H2: ranitidina.	No se ha observado modificaciones respecto a la absorción de temozolamida ni de su metabolito activo triazenoimidazol carboxamida.	Modificación no relevante del AUC, ni de la absorción, al administrar temozolamida con ranitidina en pacientes en un ensayo fase I.	No descrita.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. Se pueden utilizar temozolamida con antiácidos inhibidores del receptor H2.	93
Antiepilepticos: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, valproato.	Desconocido. Posible disminución del aclaramiento de temozolamida.	En un estudio en fase II se demostró una pequeña disminución del aclaramiento de temozolamida del 5% cuando se administró junto a valproato. Estadísticamente significativa, pero posiblemente sin repercusiones clínicas.	La modificación en los niveles de valproato parece ser independiente con respecto a presentaciones de liberación inmediata o retardada.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Se pueden utilizar temozolamida con los anticonvulsivantes descritos sin ser de esperar ninguna toxicidad asociada.	93-95

Tabla 21. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: topotecan

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Compuestos con platino: cis-platino, carboplatino, oxaliplatino.	Desconocido. Posible modificación en la farmacocinética de topotecan.	Cuando se administró topotecan (0,75 mg/m ² /día durante cinco días consecutivos) y cisplatino (60 mg/m ² /día en el día 1) a 13 pacientes con cáncer de ovario, se detectó un ligero aumento en AUC (12 %) y C _{max} (23 %) de topotecan en el día 5.	La interacción parece ser secuencial, dependiendo, habiéndose observado cuando el compuesto de platino se administra antes que topotecan oral. Además, con oxaliplatino se ha observado que podría haber mayor probabilidad que la interacción tenga lugar si el paciente padecía malnutrición, insuficiencia renal o más de dos regímenes de quimioterapia.	Modificación en la farmacocinética de topotecan con relevancia no determinada. A. Es recomendable estrechar el seguimiento del paciente para evitar la toxicidad hematológica como neutropenia y/o trombocitopenia.	96-98
Inhibidores del receptor H2: ranitidina.	Desconocido.	No hubo modificación de la farmacocinética cuando se coadministró con ranitidina.	No descrita.	Modificación no relevante en la farmacocinética.	97
Inhibidores del transportador glicoproteína P: ciclosporina, ketoconazol, rifonavir, saquinavir.	Inhibición de la acción de la glicoproteína P1.	Se produjo un aumento de 2-3 veces el AUC cuando se administró topotecan junto a ciclosporina.	No descrita.	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Hay que estrechar el control del paciente para valorar la seguridad del tratamiento con topotecan cuando se administra junto a ciclosporina o un inhibidor de la glicoproteína P. Es posible que el empleo de topotecan intravenoso minimice la interacción.	97, 98
Inhibidores de la proteína-transportadora de resistencia del cáncer de mama (BCRP/ABC G2): ciclosporina, dipiridamol, imatinib, lapatinib, pantoprazol, sirolimus, sunitinib, tacrolimus.	Topotecan es un conocido sustrato del transportador BCRP/ABC G2.	No descrita.	Se sospecha que la inhibición del BCRP es la responsable de esta interacción, aunque no se conoce el papel exacto del BCRP/ABC G2 frente a otros transportadores.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Los pacientes que tomen topotecan e inhibidores del transportador de la BCRP deben ser estrechamente monitorizados para vigilar la seguridad del tratamiento con topotecan.	98, 99

Tabla 22. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: tretinoína

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inductores del sistema CYP P450 3A4: glucocorticoides, fenobarbital, pentobarbital, rifampicina, etc.	Posible inhibición del metabolismo de tretinoína.	No se sabe si el uso concomitante de estos medicamentos aumenta o disminuye la eficacia o toxicidad de la tretinoína.	No descrita.	Modificación en la farmacocinética de relevancia no determinada. A. Estrechar el seguimiento del paciente si es tratado conjuntamente con ambos fármacos.	100
Inhibidores del sistema CYP P450 3A4: ciclosporina, cimetidina, diltiazem, eritromicina, ketoconazol, verapamilo, etc.	Posible inducción del metabolismo de tretinoína.	No se sabe si el uso concomitante de estos medicamentos aumenta o disminuye la eficacia o toxicidad de la tretinoína.	No descrita.	B. Estrechar el seguimiento del paciente si es tratado conjuntamente con ambos fármacos.	

Tabla 23. Interacciones con recomendaciones terapéuticas especiales por agente antineoplásico: vinorelbina

Fármacos	Mecanismo	Información relevante en la autorización del fármaco	Información relevante postautorización del fármaco	Importancia y orientación terapéutica	Referencias bibliográficas
Inhibidores del CYP P450 3A4: claritromicina, eritromicina (sistémica), espiramicina, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicina, voriconazol.	Vinorelbina es sustrato del CYP P450 3A4. Se espera un incremento de su efecto terapéutico y su toxicidad.	Además, algunos inductores como itraconazol, voriconazol y posaconazol, podrían también inhibir la acción de la glicoproteína P, aumentando así aún más los niveles plasmáticos de vinorelbina. Esto también se ha observado con algunos macrólidos, especialmente claritromicina.	Se ha descrito algún caso mortal de interacción entre itraconazol y vincristina. Respecto a los antibióticos macrólidos, se ha observado en análisis retrospectivos, que pacientes tratados con claritromicina tenían una mayor incidencia de neutropenia (31,6%) que aquellos que no fueron tratados con dichos antimicrobianos (2,5%).	Modificación relevante en la farmacocinética. A. Evitar el tratamiento con vinorelbina y fármacos inhibidores del CYP P450 3A4. Emplear una alternativa farmacoterapéutica al inhibidor enzimático. Si no fuera posible, vigilar estrechamente al paciente. B. Azitromicina podría no interaccionar, o en caso de hacerlo se cree que sin relevancia clínica.	18, 101, 102
Inductores del CYP P450 3A4: rifampicina, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, Hypericum perforatum.	Vinorelbina es sustrato del CYP P450 3A4, se espera un decremento de su efecto terapéutico y toxicidad.			C. Evitar el tratamiento con vinorelbina y fármacos inductores del CYP P450 3A4. Emplear una alternativa farmacoterapéutica al inductor enzimático. Si no fuera posible, vigilar estrechamente al paciente.	
Antieméticos: metoclopramida, antagonistas del 5HT ₃ , aprepitant.	Ninguno	La farmacocinética de vinorelbina no se ve modificada por los fármacos antieméticos descritos.	Se ha observado que aprepitant no interaccionó con vinorelbina cuando ésta se administró de forma parenteral.	Modificación no relevante en la farmacocinética. A. Se puede utilizar vinorelbina con antieméticos sin ser necesario estrechar la vigilancia del paciente.	18, 102

Discusión

Una actividad clave en la atención farmacéutica individualizada son las intervenciones farmacéuticas para prevenir o minimizar el riesgo de toxicidad o disminución de la eficacia de los fármacos. En el caso de los antineoplásicos orales, la politerapia hace esta intervención aun más compleja⁸.

Las IF son causa frecuente de problemas en pacientes tratados con quimioterapia oral. Según Rentero Redondo y cols., un 44% de todos los pacientes tratados con antineoplásicos orales tendrían al menos 2 IF clasificadas como C, D o X por Lexi-comp^{®103}. Disponer de la información adecuada para valorar en un paciente individual el balance beneficio/riesgo de un par de fármacos sujetos a IF es de gran importancia.

Sin embargo, en el análisis de las evidencias de las IF es infrecuente encontrar disponibles modificaciones en la clínica de los pacientes que sean directamente achacables a las IF. Los datos farmacocinéticos pueden orientarnos en muchas ocasiones sobre la gravedad y/o probabilidad de una IF, no obstante, éstos suelen estar sujetos a una variabilidad interindividual importante, por lo que determinar la relevancia clínica de las IF en muchas ocasiones es de gran complejidad.

Esta revisión de las IF de los antineoplásicos orales aporta, de forma resumida, la importancia y orientación terapéutica ante cada interacción, justificada en las evidencias obtenidas desde el momento de la autorización hasta la actualidad. Supone una ayuda para detectar las IF de gravedad, facilitar la valoración del balance beneficio/riesgo, y proponer alternativas farmacoterapéuticas más seguras en la dispensación de agentes antineoplásicos orales.

Conclusiones

Existen abundantes interacciones farmacológicas potenciales que pueden afectar a la eficacia y seguridad del empleo de los antineoplásicos orales. La mayoría de ellas solamente son conocidas a través de modificaciones en la farmacocinética, sin evidencias claras sobre la aparición de clínica asociada.

Bibliografía

1. Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana. Masson-Salvat. 5º Edición. 2008.
2. Calderon Hernandez B, Mas Morey P. Interacciones farmacológicas más frecuentes en urgencias. Rev O.F.I.L. 2013; 1: 19-36.
3. Ibañez A, Alcalá M, García J, Puche E. Interacciones medicamentosas en pacientes de un servicio de medicina interna. Farm Hosp. 2008; 32: 293-7.
4. Sánchez Gómez E, Sánchez del Moral R, González Rivas L. Disminución de consecuencias clínicas adversas prevenibles por interacciones farmacológicas. Aten Farm. 2010; 12: 55-63.
5. García C, Pla R. Revisión de interacciones farmacológicas en un Hospital General. Farm Hosp. 2002; 2: 110-8.

6. Serrano JI. Interacciones farmacológicas de los nuevos antirretrovirales. Farm Hosp. 2011; 35: 36-43.
7. Resolución SC 0403/10, de 22 de diciembre de 2010 de la Dirección General del SAS, por la que se incluyen determinados medicamentos para tratamientos extrahospitalarios, en la dispensación de los Servicios de Farmacia hospitalaria, por requerir una particular vigilancia, supervisión y control. Servicio Andaluz de Salud. Junta de Andalucía.
8. Documento de Consenso sobre el uso de Antineoplásicos orales. Grupo GEDEFO. Octubre 2009. Disponible en: http://gruposedefo.es/gedefo/images/stories/documentos/consenso_gedefo_antineoplasicos_orales.pdf
9. Lexi-Comp Online, Lexi-InteractTM Online, Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc.; 2014; Disponible en: <https://online.lexi.com/crlsql/servlet/crlonline>
10. Chlorambucil. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/chlorambucil-drug-information?source=search_result&search=Chlorambucil&selectedTitle=1%7E101#F149308
11. Fludarabine. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/fludarabine-drug-information?source=search_result&search=Fludarabine&selectedTitle=1%7E96
12. Imatinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/imatinib-drug-information?source=search_result&search=Imatinib&selectedTitle=1%7E125
13. Lenalidomida. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/lenalidomide-drug-information?source=search_result&search=Lenalidomida&selectedTitle=1%7E74
14. Melphalan. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/melphalan-drug-information?source=search_result&search=Melphalan&selectedTitle=1%7E100
15. Mercaptopurine. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/mercaptopurine-drug-information?source=search_result&search=Mercaptopurine&selectedTitle=1%7E113
16. Pazopanib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/pazopanib-drug-information?source=search_result&search=Pazopanib&selectedTitle=1%7E38
17. Thalidomide. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory
18. Vinorelbine. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/vinorelbine-drug-information?source=search_result&search=Vinorelbine&selectedTitle=1%7E62
19. Dasatinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/dasatinib-drug-information?source=search_result&search=Dasatinib&selectedTitle=1%7E44
20. Nilotinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/nilotinib-drug-information?source=search_result&search=Nilotinib&selectedTitle=1%7E24
21. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. Blood. 2011; 24; 117: e75-87.
22. Sorafenib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/sorafenib-drug-information?source=search_result&search=Sorafenib&selectedTitle=1%7E89
23. Sunitinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/sunitinib-drug-information?source=search_result&search=Sunitinib&selectedTitle=1%7E91
24. Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, Scheffler M, Doroshenko O, Fuhr U, et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitor: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. Clin Pharmacokinet. 2011; 50: 551-603.

25. Lapatinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/lapatinib-drug-information?source=search_result&search=lapatinib&selectedTitle=1~37
26. Stivarga. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf
27. Glivec. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf
28. Gleevec. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021588s038lbl.pdf
29. Kim DW, Tan EY, Jin Y, Park S, Hayes M, Demirhan E, et al. Effects of imatinib mesylate on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) in Korean patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71: 199-206.
30. Xeloda. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020896s026lbl.pdf
31. Tegafur. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001242/WC500104415.pdf
32. Brinix. Ficha técnica. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Revisión Marzo 2010. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=64902&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
33. Valaciclovir STADA. Ficha técnica. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Revisión Mayo 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70027&formato=pdf&formulario=FICHAS>
34. Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Jiménez-Bárceñas R, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudine in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2010; 7: 55-8.
35. Rätz Bravo AE, Hofer S, Krähenbühl S, Ludwig C. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol*. 2009; 48: 631-3.
36. García Fernández V, Garrido Arévalo M, Labrada González E, Hidalgo Correias FJ. Interacción farmacológica mortal entre 5-fluorouracilo y brivudina. *Farmacia Hospitalaria*. 2013; 37: 72-3.
37. Tarceva. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000618/WC500033994.pdf
38. Tarceva. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021743s017lbl.pdf
39. Iressa. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001016/WC500036358.pdf. Consultado el 17/05/2013.
40. Iressa. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021399s008lbl.pdf
41. Zytiga. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf Consultado el 09/05/2013
42. Zytiga. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/202379s004lbl.pdf
43. Chi KN, Tolcher A, Lee P, Rosen PJ, Kollmannsberger CK, Papadopoulos KP et al. Effect of abiraterone acetate plus prednisone on the pharmacokinetics of dextromethorphan and theophylline in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Chemother Pharmacol*. 2013; 71: 237-44.
44. Richards J, Lim AC, Hay CW, Taylor AE, Wingate A, Nowakowska K et al. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100. *Cancer Res*. 2012; 72: 2176-82.
45. Xeloda. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf
46. Giunta G. Adverse Interaction between Capecitabine and Warfarin Resulting in Altered Coagulation Parameters: A Review of the Literature Starting from a Case Report. *Case Rep Med*. 2010; 426804.
47. Privitera M, de Los Ríos la Rosa F. Capecitabine-phenytoin interaction is dose dependent with an unexpected time course. *Anticancer Drugs*. 2011; 22: 1027-9.
48. Sprycel. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf
49. Sprycel. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021986s013lbl.pdf
50. Takahashi N, Miura M, Niioka T, Sawada K. Influence of H2-receptor antagonists and proton pump inhibitors on dasatinib pharmacokinetics in Japanese leukemia patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012; 69: 999-1004.
51. Veeraputhiran M, Sundermeyer M. Rhabdomyolysis resulting from pharmacologic interaction between erlotinib and simvastatin. *Clin Lung Cancer*. 2008; 9: 232-4.
52. Erlotinib. Drug information: Drug interactions. Uptodate. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/erlotinib-drug-information?source=search_result&search=Erlotinib&selectedTitle=1%7E63
53. Duong S, Leung M. Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? The drug interaction between erlotinib and acid-reducing agents. *J Oncol Pharm Pract*. 2011; 17: 448-52.
54. Ter Heine R, Fanggiday JC, Lankheet NA, Beijnen JH, Van Der Westerlaken MM, Staaks GH et al. Erlotinib and pantoprazole: a relevant interaction or not? *Br J Clin Pharmacol*. 2010
55. Beneflur. Ficha técnica del medicamento. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60616&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
56. Gefitinib. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en: http://www.uptodate.com/contents/gefitinib-drug-information?source=search_result&search=Gefitinib&selectedTitle=1%7E48
57. Chhun S, Vwerstuyft C, Rizzo-Padoin N, Simoneau G, Bequembourg L, Peretti I et al. Gefitinib-phenytoin interaction is not correlated with the C-erythromycin breath test in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2009; 68: 226-37.
58. Na DH, Ji HY, Park EJ, Kim MS, Liu KH, Lee HS. Evaluation of metabolism-mediated herb-drug interactions. *Arch Pharm Res*. 2001; 34: 1829-42.
59. Di Gion P, Kanefendt F, Lindauer A, Scheffler M, Doroshenko O, Fuhr U et al. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitor: focus on pyrimidines, pyridines and pyrroles. *Clin Pharmacokinet*. 2011; 50: 551-603.
60. Filppula AM, Laitila J, Neuvonen PJ, Backman JT. Potent mechanism-based inhibition of CYP P450 3A4 by imatinib explains its liability to interact with CYP P450 3A4 substrates. *Br J Pharmacol*. 2012; 165: 2787-98.
61. Bergman E, Hedeland M, Bondesson U, Lennernäs H. The effect of acute administration of rifampicin and imatinib on the enterohepatic transport of rosuvastatin in vivo. *Xenobiotica*. 2010; 40: 558-68.
62. Blake SJ, Hughes TP, Lyons AB. Drug-interaction studies evaluating T-cell proliferation reveal distinct activity of dasatinib and imatinib in combination with cyclosporine A. *Exp Hematol*. 2012; 40: 612-21.
63. Mulder KE, Egorin MJ, Sawyer MB. Renal dysfunction in a renal transplant patient treated concurrently with cyclosporine and imatinib. *Invest New Drugs*. 2012; 30: 2400-2.
64. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, Montemurro M, Buclin T, Decosterd LA. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011; 117: e75-87.
65. Kim DW, Tan EY, Jin Y, Park S, Hayes M, Demirhan E et al. Effects of imatinib mesylate on the pharmacokinetics of paracetamol (acetaminophen) in Korean patients with chronic myelogenous leukaemia. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71: 199-206.
66. Wang J, Hughes TP, Kok CH, Saunders VA, Frede A, Groot-Obbink K et al. Contrasting effects of diclofenac and ibuprofen on active imatinib uptake into leukaemic cells. *Br J Cancer*. 2012; 106: 1772-8.

67. Tyverb. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000795/WC500044957.pdf
68. Tyverb. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022059s013lbl.pdf
69. Teo YL, Saetaew M, Chanthawong S, Yap YS, Chan EC, Ho HK et al. Effect of CYP P450 3A4 inducer dexamethasone on hepatotoxicity of lapatinib: clinical and in vitro evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2012; 133: 703-11.
70. Revlimid. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf
71. Takahashi N, Miura M, Kameoka Y, Abumiya M, Sawada K. Drug interaction between lenalidomide and itraconazole. *Am J Hematol.* 2012; 87: 338-9.
72. Revlimid. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021880s029s033lbl.pdf
73. ISMP Medication Safety Alert, Institute for Safe Medication Practices, Huntingdon Valley, PA, 2006; 11: 2-3.
74. Tasigna. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf
75. Tasigna. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022068s018lbl.pdf
76. Yin OQ, Rudoltz M, Galetic I, Filian J, Krishna A, Zhou W, et al. Effects of yogurt and applesauce on the oral bioavailability of nilotinib in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2011; 51: 1580-6.
77. Votrient. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf
78. Votrient. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022465s013lbl.pdf
79. Xu CF, Xue Z, Bing N, King KS, McCann LA, de Souza PL et al. Concomitant use of pazopanib and simvastatin increases the risk of transaminase elevations in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23: 2470-1.
80. Goh BC, Reddy NJ, Dandamudi UB, Laubscher KH, Peckham T, Hodge JP et al. An evaluation of the drug interaction potential of pazopanib, an oral vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, using a modified Cooperstown 5+1 cocktail in patients with advanced solid tumors. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88: 652-9.
81. Stivarga. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020385s013lbl.pdf
82. Stivarga. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en <http://www.uptodate.com/home>
83. Nexavar. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf
84. Nexavar. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021923s014lbl.pdf
85. Moretti LV, Montalvo RO. Elevated International Normalized Ratio associated with concurrent use of sorafenib and warfarin. *Am J Health Syst Pharm.* 2009; 66: 2123-5.
86. Sutent. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
87. Sutent. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021938s021s022s023lbl.pdf
88. Thalidomide. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf
89. Yap KY, Tay WL, Chui WK, Chan A. Clinically relevant drug interactions between anticancer drugs and psychotropic agents. *Eur J Cancer Care.* 2011; 20: 6-32.
90. Thalidomida. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/thalidomide-drug-information?source=search_result&search=Thalidomida&selectedTitle=1%7E148
91. Tsuda A, Fujiyama J, Miki A, Hori S, Ohtani H, Sawada Y. The first case of phenytoin intoxication associated with the concomitant use of phenytoin and TS-1, a combination preparation of tegafur, gimeracil, and oteracil potassium. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008; 62: 427-32.
92. Temodal. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000229/WC500035621.pdf
93. Temodal. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021029s021,022277s005lbl.pdf
94. Temozolomida. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/temozolomide-drug-information?source=search_result&search=temozolomida&selectedTitle=1%7E66
95. Hycamtin. EMA. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000123/WC500051542.pdf
96. Hycamtin. FDA. Label Information. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020981s005lbl.pdf
97. Topotecan. Uptodate. Pharmacological interaction. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/topotecan-drug-information?source=search_result&search=Topotecan&selectedTitle=1%7E36
98. Gupta A, Dai Y, Vethanayagam RR, Hebert MF, Thummel KE, Unadkat JD et al. Cyclosporin A, tacrolimus and sirolimus are potent inhibitors of the human breast cancer resistance protein (ABCG2) and reverse resistance to mitoxantrone and topotecan. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 58: 374-83.
99. Vesanoide. Ficha técnica. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad. Revisión Septiembre 2011. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65396&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
100. Navelbine. Ficha técnica del medicamento. AEMPS. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=65979&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
101. Yano R, Tani D, Watanabe K, Tsukamoto H, Igarashi T, Nakamura T et al. Evaluation of potential interaction between vinorelbine and clarithromycin. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 453-8.
102. Aprepitant. Walko CM. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol.* 2010; 21: 2316-23.
103. Rentero Redondo L, Garrido Almegeiras MR, Pérez Puente P, Rivero Cava S, Martín Cillero T, Gómez Espárrago M. Análisis de interacciones medicamentosas entre el tratamiento oncológico oral y la medicación domiciliaria. *Abst N° 952 Farm Hosp.* 2013; (Suppl. 1): 65-499.