

# Interacciones entre psicofármacos y antirretrovirales

[www.interaccionesHIV.com](http://www.interaccionesHIV.com)



**Montse Tuset**  
**[mtuset@clinic.ub.es](mailto:mtuset@clinic.ub.es)**

**Servicio de Farmacia**  
**Idibaps-Hospital Clínic i Universitari**  
**Barcelona**

**7 de Mayo de 2009**

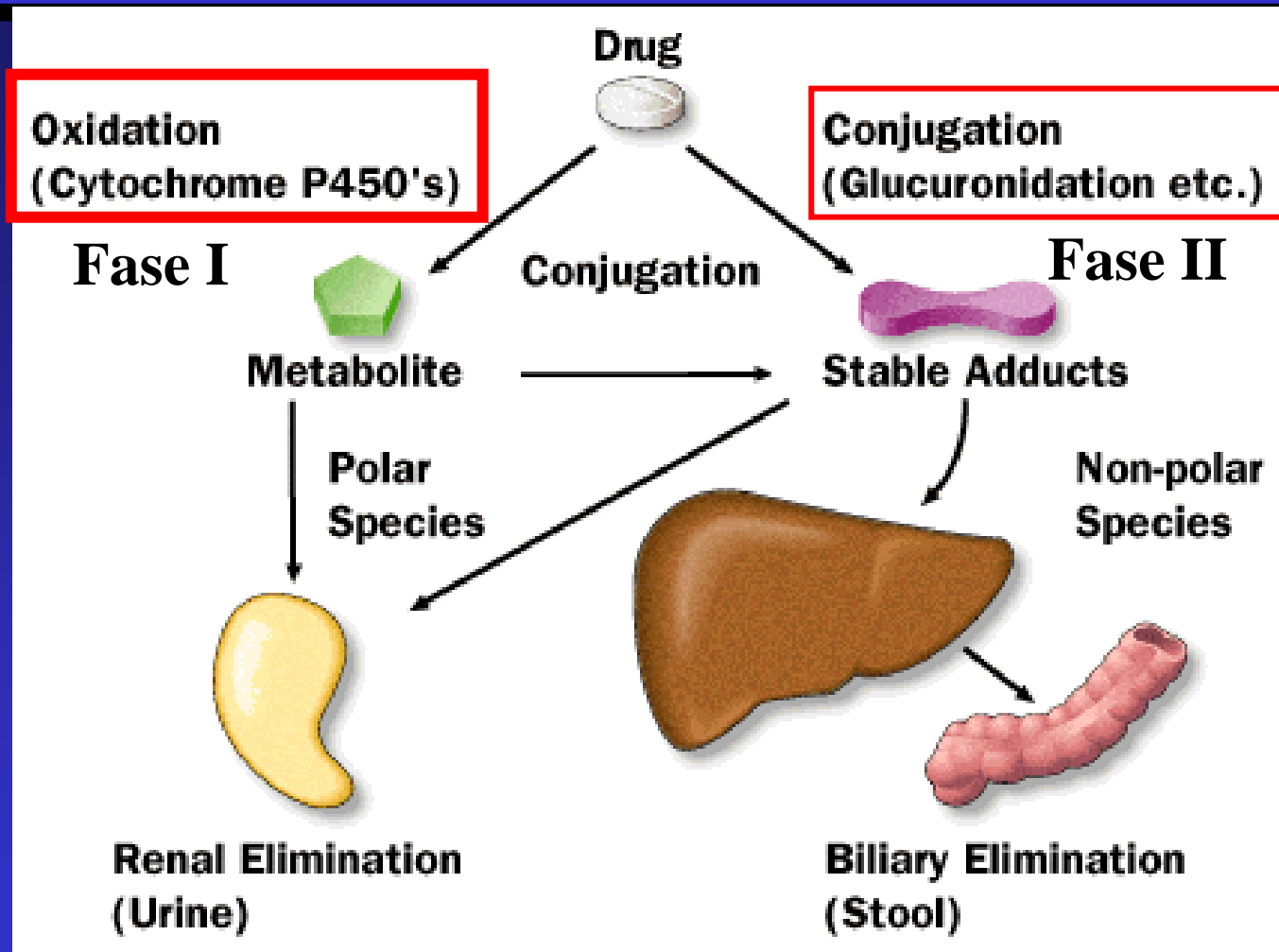
# Interacciones de los antirretrovirales

- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- Metadona
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet

# Interacciones de los antirretrovirales

- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- Metadona
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet

# Vías de eliminación

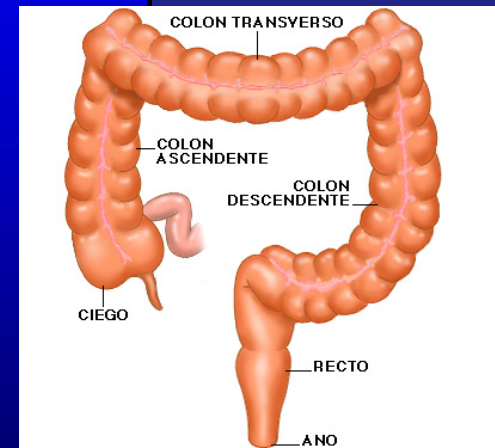
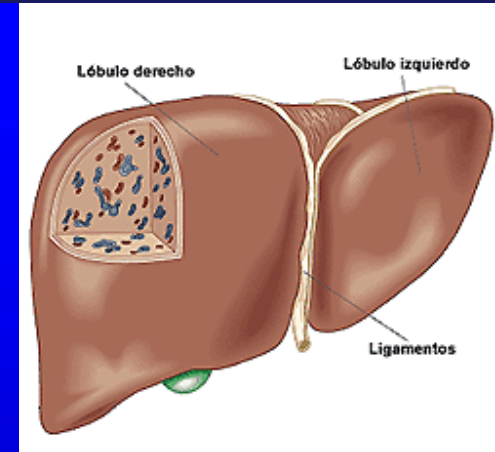
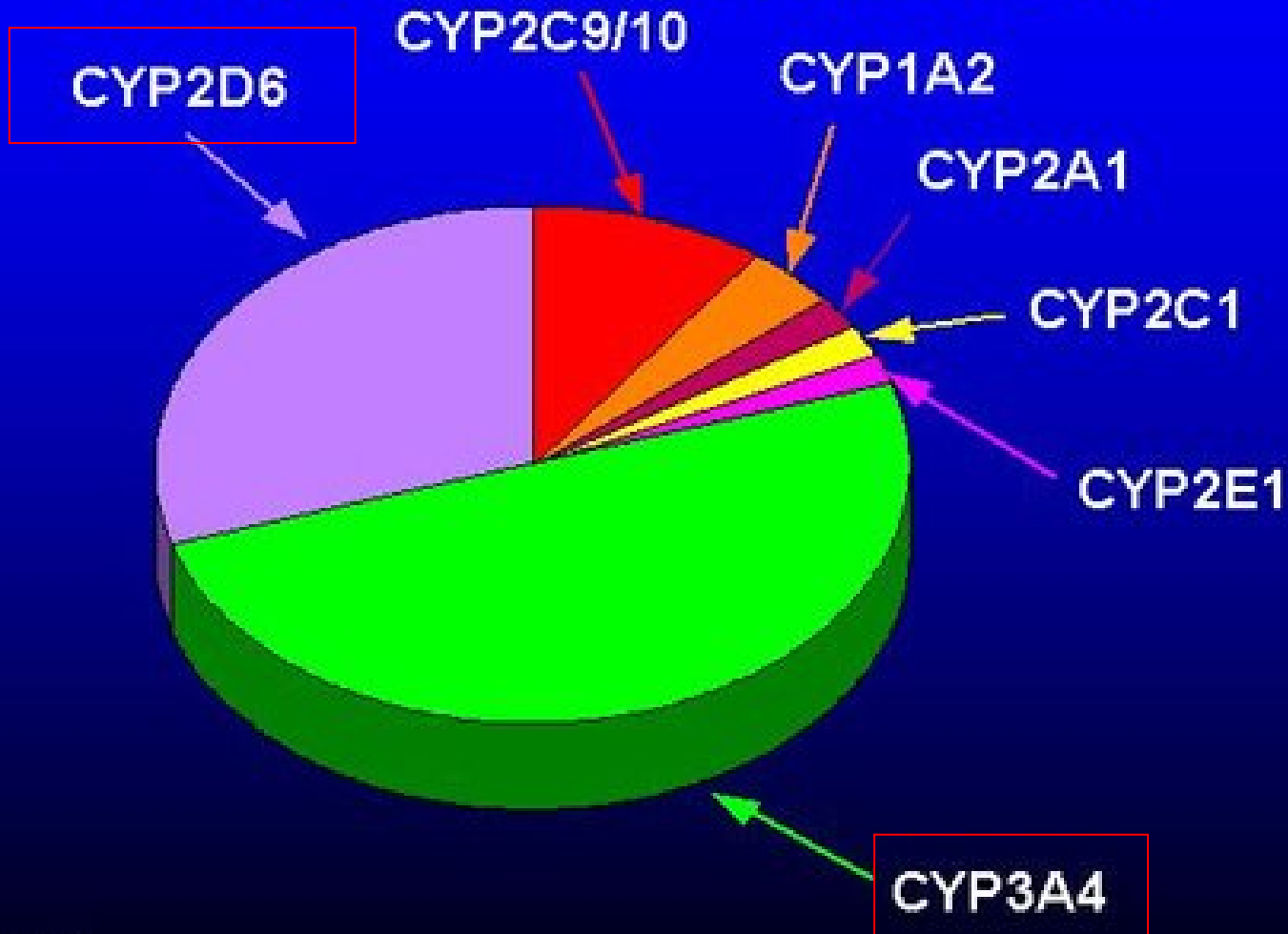


Flexner C, Piscitelli SC. Managing drug-drug interactions in HIV. Clinical updates. <http://www.medscape.com/viewprogram/301>

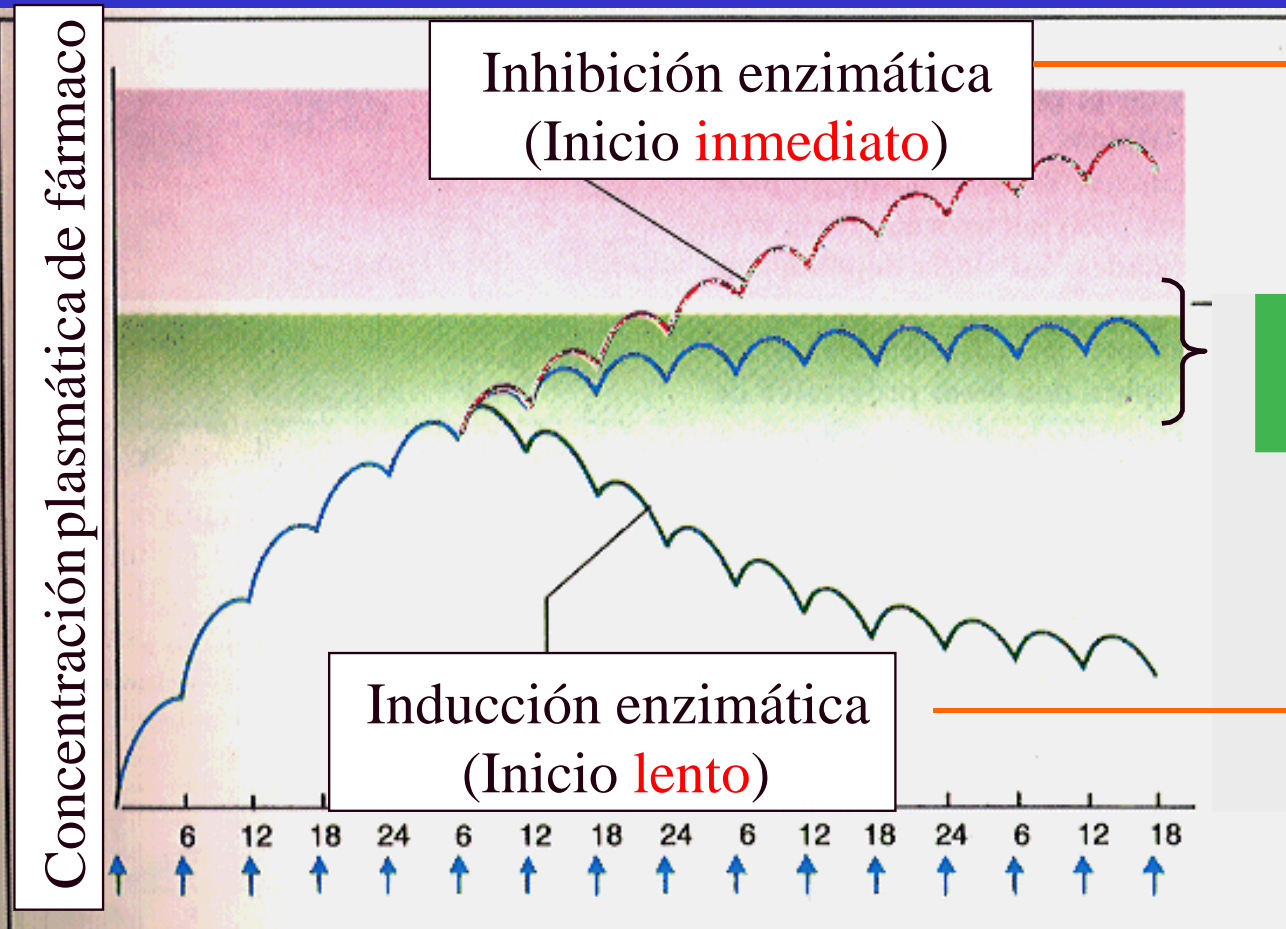
# Metabolismo - Glucuronidación

<i>Substratos</i>	<i>Inductores</i>	<i>Inhibidores</i>
<i>AINEs</i>		<i>AINEs</i>
<i>Ac Valproico</i>	<b>Efavirenz</b>	<i>Antihistamínicos H2</i>
<i>Amitriptilina</i>	<b>Etravirina</b>	<i>Benzodiazepinas</i>
<i>Atovaquona</i>	<i>Fenobarbital</i>	<i>Clofibrato</i>
<i>Benzodiazepinas</i>	<b>Nelfinavir</b>	<i>Codeína</i>
<i>Etinilestradiol</i>	<i>Rifamicinas</i>	<i>Fenitoína</i>
<i>Lamotrigina</i>	<b>Ritonavir</b>	<i>Fluconazol</i>
<i>Morfina/Codeína</i>	<i>Otros fármacos</i>	<i>Interferon beta</i>
<i>Paracetamol</i>		<i>Morfina</i>
<i>Zidovudina</i>		<i>Probenecid</i>
<i>Otros fármacos</i>		<i>Valproato</i>

# Proportion of Drugs Metabolized by Individual Cytochrome P450's



# Interacciones a nivel de metabolismo



Toxicidad

Concentraciones terapéuticas

↓ Eficacia

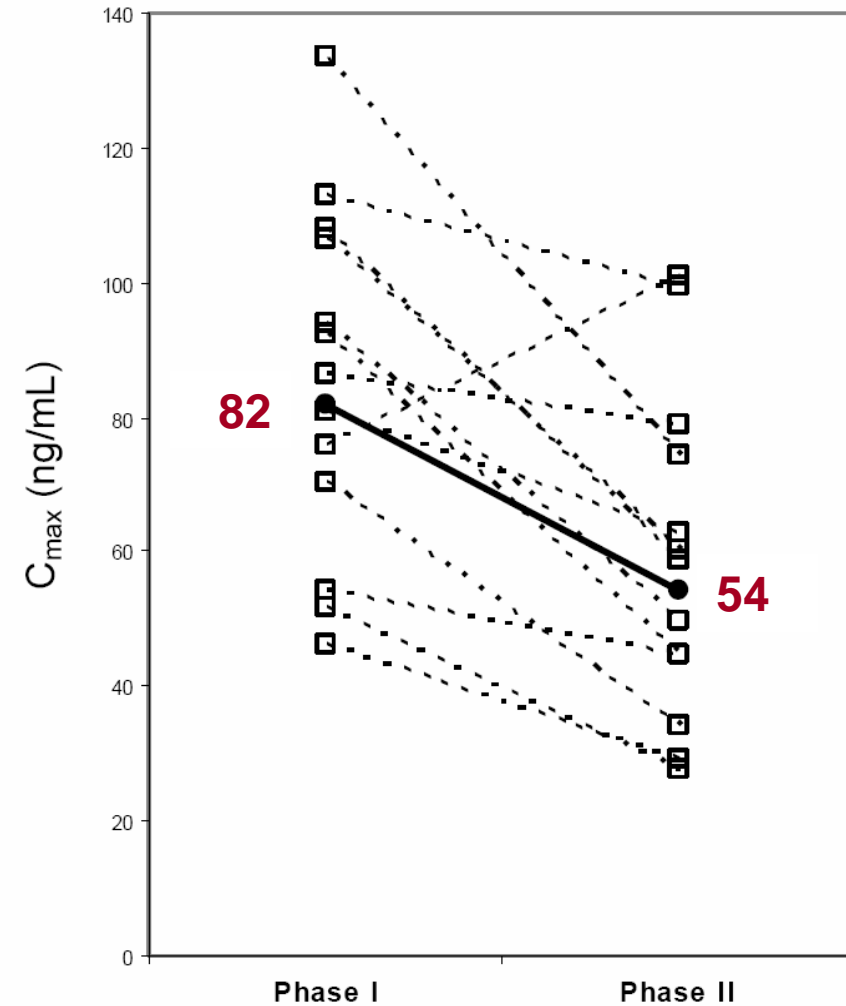
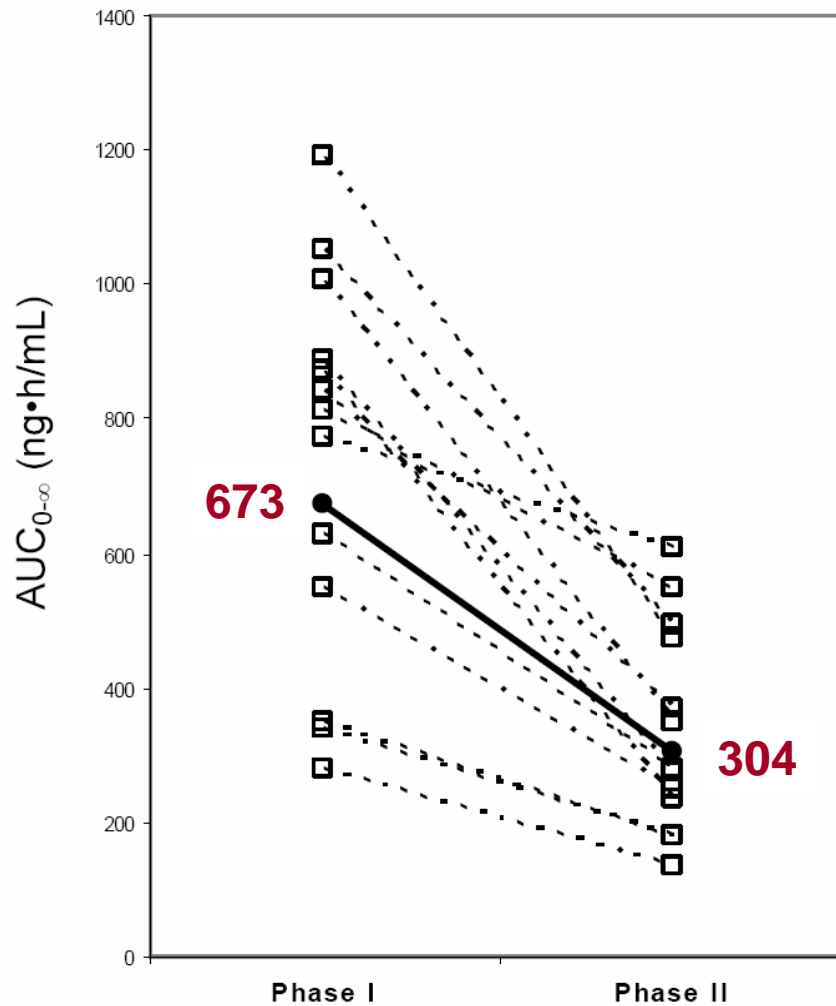
Lüllmann H et al. Atlas de Farmacología. 1992

Clase	Antirretroviral	Es sustrato de:	Es inductor de:	Es inhibidor de:
ITINN	Efavirenz	CYP2B6, 3A4 glucuronidación	CYP3A4 ( <i>in vivo</i> ), 2B6 glucuronidación	CYP2C9, 2C19, 3A4 ( <i>in vitro</i> ), 2C8
	Nevirapina	CYP3A4, 2B6, 2D6 glucuronidación	CYP3A4 (induce su propio metabolismo), 2B6	--
	Etravirina	CYP3A4, CYP2C9/19	CYP3A4, glucuronidación	CYP2C9/19 (débil)
	Rilpivirina	CYP 3A4	CYP3A4 (escaso, IT poco prob) 2C19 (escaso)	2E1 (escaso)
IP	Atazanavir	CYP3A4, glucuronidación	CYP2C8 (con ATV/r)	CYP3A4, UGT 1A1, 1A3 Leve: 2C8 (sin RTV)
	Darunavir	CYP3A4	CYP2C9/19	CYP3A4, 2D6
	Fosamprenavir	CYP3A4	--	CYP3A4
	Lopinavir/rito	CYP3A4	CYP3A4 (induce su propio metabolismo) Glucuronidación, 2C9/19, 1A2.	Potente: CYP3A4, 2D6 CYP2C8
	Nelfinavir	CYP3A4, 2C19, 2D6	glucuronidación	CYP3A4, CYP2B6
	Ritonavir	CYP3A4, 2D6	CYP1A2, 2C9/19, 2C8, 2B6, glucuronidación CYP3A4 (inductor/inhibidor)	Potente: CYP3A4 Moderado: 2D6
	Saquinavir	CYP3A4	--	CYP3A4, 2C8
	Tipranavir/rito	CYP3A4	Moderado: 1A2 Leve: 2C9 2B6, glucuronidación	Potente: CYP3A4 (intestinal>hepático), 2D6, 2C8
IF	Enfuvirtide	Péptido (catabolismo).	--	--
Antag CCR5	Maraviroc	CYP3A4	--	--
Inh integr.	Raltegravir	UGT1A1	--	--



# Efavirenz Induces CYP450 2B6 Activity as Measured by Bupropion Hydroxylation in Healthy Subjects

Sarah Robertson\*<sup>1</sup>, F Maldarelli<sup>2</sup>, V Natarajan<sup>3</sup>, E Formentini<sup>4</sup>, R Alfaro<sup>5</sup>,




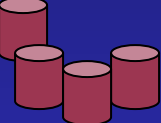
↓ 55% AUC bupropion: puede tener consecuencias clínicas en su uso como deshabituación del tabaco o como antidepresivo.

# Interacciones de los antirretrovirales

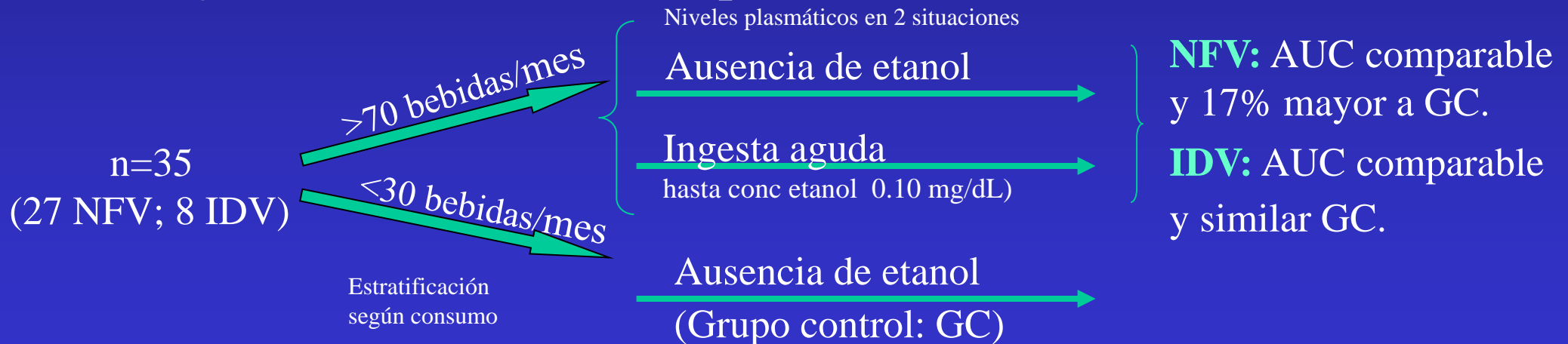
- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- Metadona
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet

# Interacciones etanol-IP



- Un 25% VIH+ consumen alcohol de forma importante
- Etanol →  Crónico: ⊕ CYP2E1/3A  
→  Agudo: inhibidor enz. 2D6, 2C19

¿El uso crónico de etanol puede reducir el AUC de los IP?



**Efecto mínimo del etanol en PK de IP. Ingesta aguda ó crónica = efecto**

# Interacciones etanol - Efecto Antabús

Contenido en etanol de:

Norvir® solución oral (43% v/v)

Norvir cápsulas (12% p/p)

Kaletra® solución oral (42%)

Aptivus cápsulas (7% p/p = 100 mg/cáps)

Contenido en propilenglicol de:

Agenerase® solución oral (550 mg/mL).

Evitar  
combinación

Ausencia de interacción  
clínicamente importante  
Etanol - ↑40% Abacavir  
(no requiere ajuste dosis)

Evitar asociación con

- Disulfiram
- Metronidazol
- Sulfonilureas

Efecto Antabús

# Interacciones de los antirretrovirales

- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- Metadona
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet

# Drogas de abuso

Wynn GH. Med-Psy ..Update. Psychosomatics 2005;46(1):79-87.

Antoniou T & Tseng A. www.tthhivclinic.com

Éxtasis/anfetaminas : (CYP2D6)

Henry JA. **Fatal interaction** between ritonavir and MDMA. The Lancet 1998;352:1751.

RTV: evitar o reducir dosis un 75%.

Cocaína

→  
Coliesterasas (32-49%)  
Hidrólisis/carboxiesterasas → ecgonina (35-45%)  
CYP3A4 → ↑ norcocaína (<10%)..... ↑ toxicidad

Mayor riesgo si déficit de colinesterasas  
Riesgo con inhibidores (↑ cocaína) y con inductores ( ↑ norcocaína) :hepatotoxicidad  
Significado clínico incierto.

Gammahidroxitirato:

SQV/RTV: Harrington RD **Life-threatening** interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. Arch Intern Med 1999;159:2221-2224.

Precaución con inhibidores enzimáticos.

Heroína:

→  
Esterasas plasmáticas → 6-monoacetilmorfina y morfina

⊕  
NFV/RTV: monitorizar  
Sd abstinencia

→  
Morfina → glucuronidación (UGT2B7) a M6G (activo)

# Interacciones de los antirretrovirales

- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- Metadona
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet

# Estabilizadores del humor

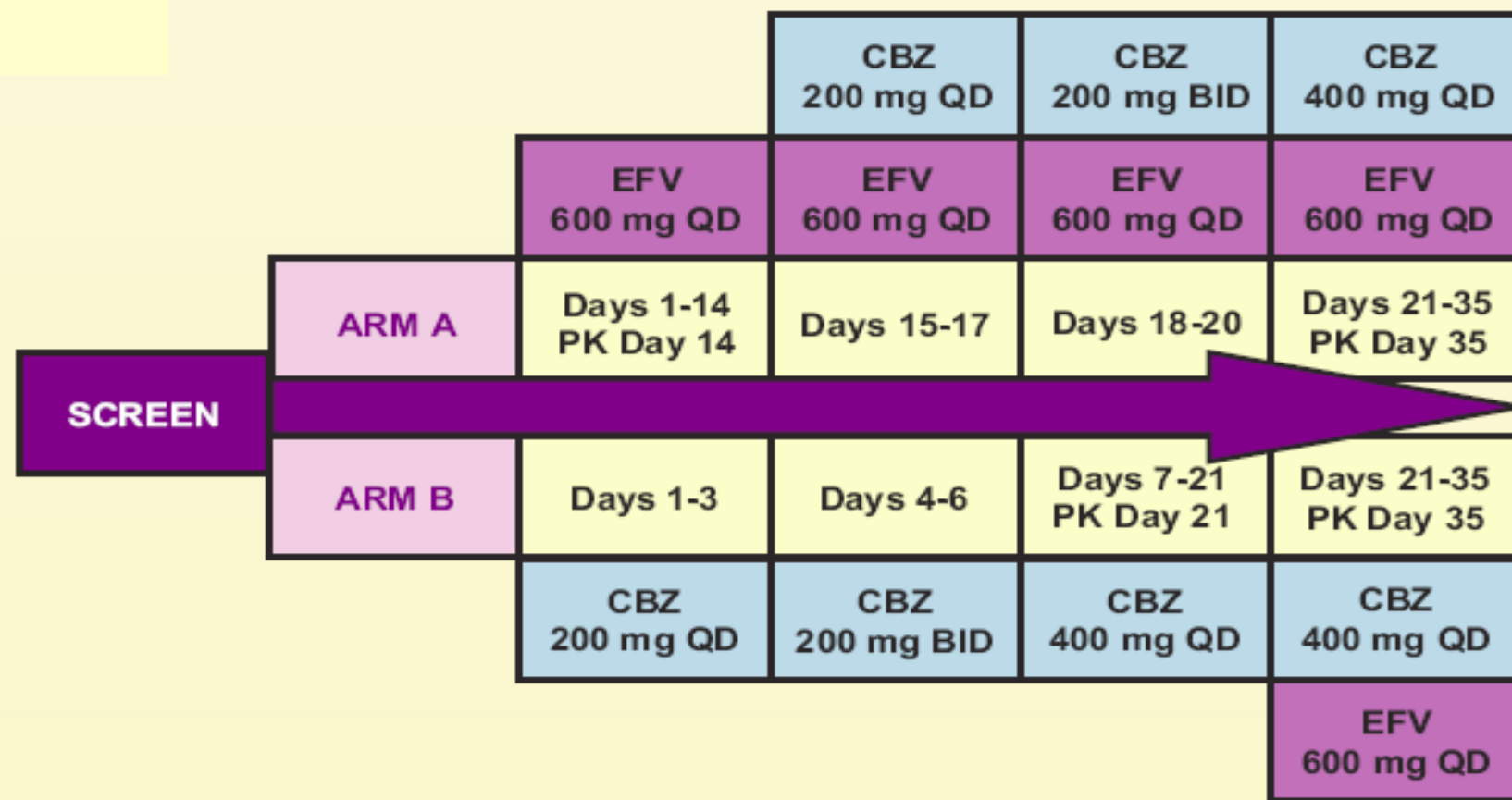
	Metabolismo	Efecto inductor/inhibidor enzimático	Riesgo de interacción con los antirretrovirales
Carbonato de litio	No es metabolizado		Se han descrito 2 casos ↓ Li (<0,5 mmol/L) tras el inicio de ATV/r ¿¿mecanismo?? (Capetti M, JIAPAC 2006; 5(3): 119-20) Se ha descrito toxicidad en pacientes HIV+ con niveles normales
Carbamacepina	Importante metabolismo hepático 3A4 >> 2C8/9.	<b>Inductor potente:</b> 3A4, 1A2, 2B6, 2C8/9 i 2C19.	Puede ↓ niveles de los inhibidores de la proteasa y no nucleósidos. <b>Riesgo de fracaso del TARV. Contraindicado con EFV.</b> <b>Ritonavir</b> pot augmentar nivells de <b>carbamacepina</b> (casos descritos de <b>toxicidad</b> )
Valproato	Es metabolizado principalmente por glucuronidación y minoritariamente por oxidación (2A6, 2B6, 2C8/9, 2C19, 2E1).	Inhibidor: glucuronidación Inhibidor débil: 2C8/9, 2D6 y 3A4. inductor débil: 2A6.	↑ zidovudina (no requiere ajuste de dosis) <b>Posible ↓ valproico con ritonavir.</b> <b>Posible ↓ valproico con efavirenz.</b>  Monitoritzar niveles valproico.
Lamotrigina	Es metabolizado por glucuronidación		<b>Ritonavir</b> i nelfinavir: posible ↓ <b>lamotrigina</b> (↑glucuronidación). Con Kaletra®: puede requerirse doble dosis lamotrigina.
Topiramato	Se elimina principalmente inalterado a través de la orina (70%). Poco metabolismo hepático.	Inhibidor débil: 2C19 Inductor débil: 3A4.	Teóricamente escaso riesgo de interacción.



# 575a A 2-Way Pharmacokinetic Interaction between Efavirenz and Carbamazepine

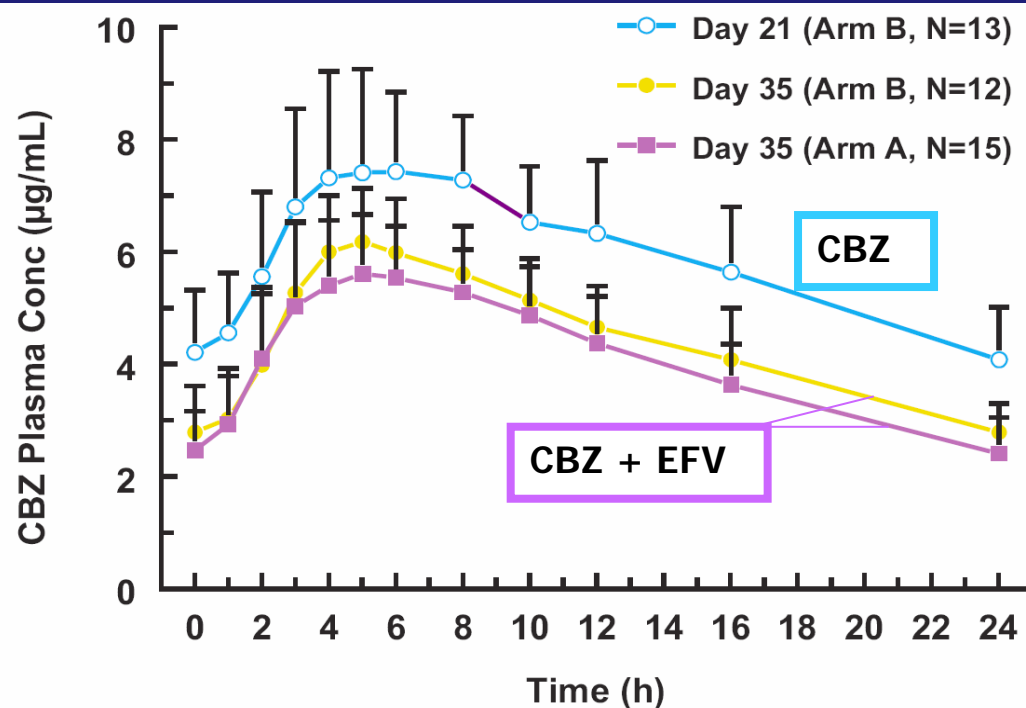
Sanjeev Kaul\*, P Ji, J Xie, F Johnson, S Unger, and S Rahim  
*Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, US*

- Phase I, open-label, parallel-arm, 2-period crossover study in 2 cohorts of healthy subjects (18/cohort).

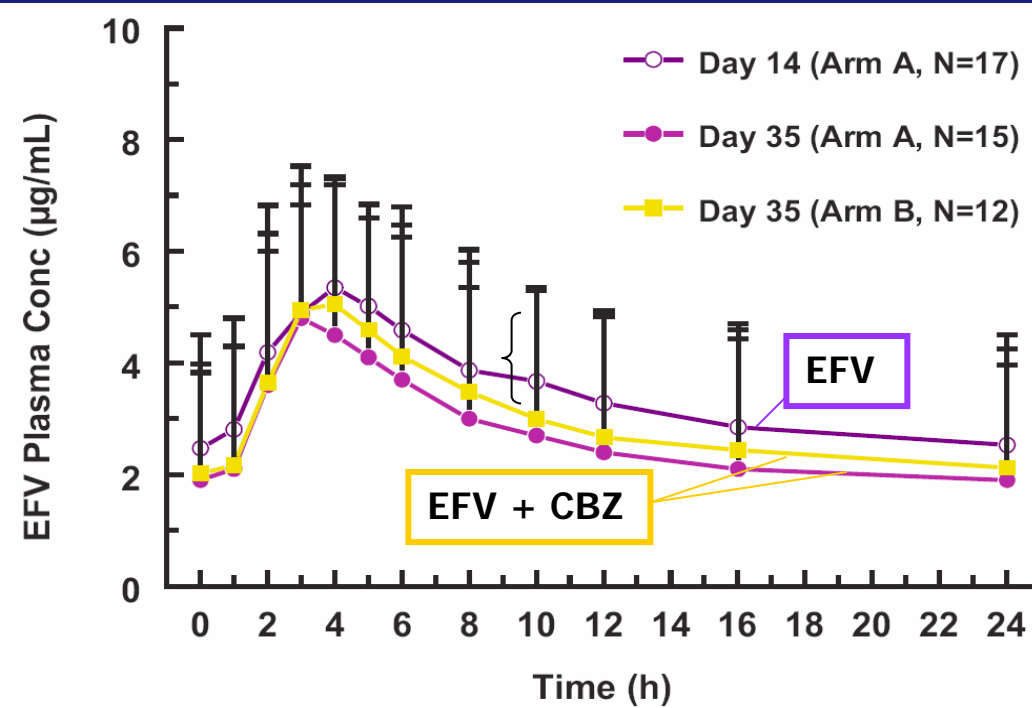


# 575a A 2-Way Pharmacokinetic Interaction between Efavirenz and Carbamazepine

Sanjeev Kaul\*, P Ji, J Xie, F Johnson, S Unger, and S Rahim  
*Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, US*



CBZ: ↓27% AUC, ↓35% C<sub>min</sub>



EFV: ↓36% AUC, ↓47% C<sub>min</sub>

- Datos insuficientes para recomendar ajuste de dosis
- Utilizar otros antiepilépticos

Kaul S. et al. 13<sup>th</sup> CROI,  
2006: poster 575a

# ↑ Carbamacepina - Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)

Paciente VIH+ de 50 años  
Tramamiento con carbamacepina

inicio Kaletra®

.... Riesgo de reducción  
de las concentraciones de ARV

... somnolencia, confusion, debilidad. ↑46% Cp CBZ.

stop Kaletra® ; inicio Viracept ®.

Tres días después del cambio .... mismos síntomas. ↑53% Cp CBZ.

En ambos episodios la dosis de carbamazepina se redujo un 33% y los síntomas desaparecieron.

↓ dosis CBZ 25 - 50% cuando se inicia tratamiento con un IP  
Monitorizar niveles de antiepiléptico 3-5 días después ....

.... y de IP

# Ac valproico – Efavirenz (Sustiva®)

Paciente de 30 a con trastorno biopolar

Programa de mantenimiento con metadona

CD4 245/ $\mu$ L; CV 610.000 c/mL

TARV: didanosina, lamivudina, efavirenz (Sustiva®)

Table 1. Valproate plasma levels and corresponding daily valproate dose

Plasma level	Dose
Before tritherapy	
70 mg/d	1.5 g
With concomitant tritherapy +Sustiva	
29 mg/dl	1.5 g
31 mg/dl	2.0 g
33 mg/dl	2.5 g
41 mg/dl	3.0 g
47 mg/dl	3.5 g
52 mg/dl	4.0 g

↓50%

→ Ingreso por episodio maniaco

misma dosis

alta

a los 2 meses ↓ dosis x diarrea: 1,5 g/día valproico:  
después de 1 mes niveles 52 mg/dL

Interacción transitoriamente más intensa al inicio??

# Ac valproico – Lopinavir/ritonavir (Kaletra®)

## NO interacción

N=8 pacientes VIH+  
LPV/r 400/100 mg c/12 horas  
+ 250 mg valproico c/12 horas  
x7d.

LPV/r sin cambios signif.  
Valproico (comparación con 11  
pacientes que no recibían TARV)  
sin cambios signif.

## SI interacción

Un paciente VIH+, 30 años

250 mg valproico c/8 horas

Inició LPV/r +AZT/3TC

495  $\mu\text{mol/L}$

238  $\mu\text{mol/L}$  ac valproico

↓ 48% valproico

posible + glucuronidación por RTV

# Lamotrigina-Lopinavir/ritonavir® voluntarios sanos (n=24; 22 caucasianos)

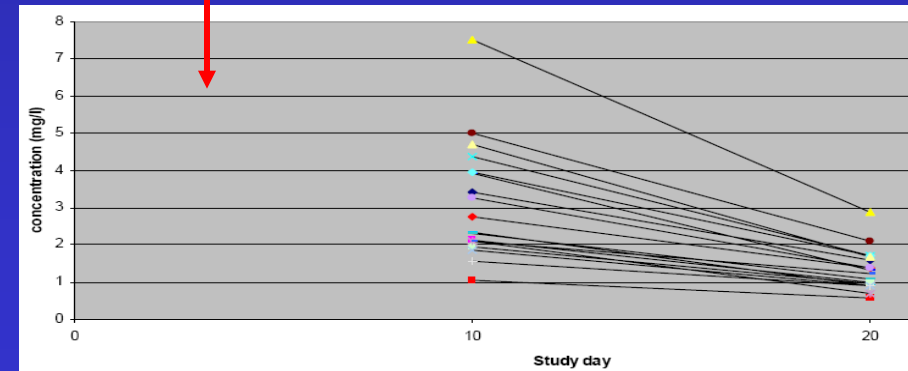
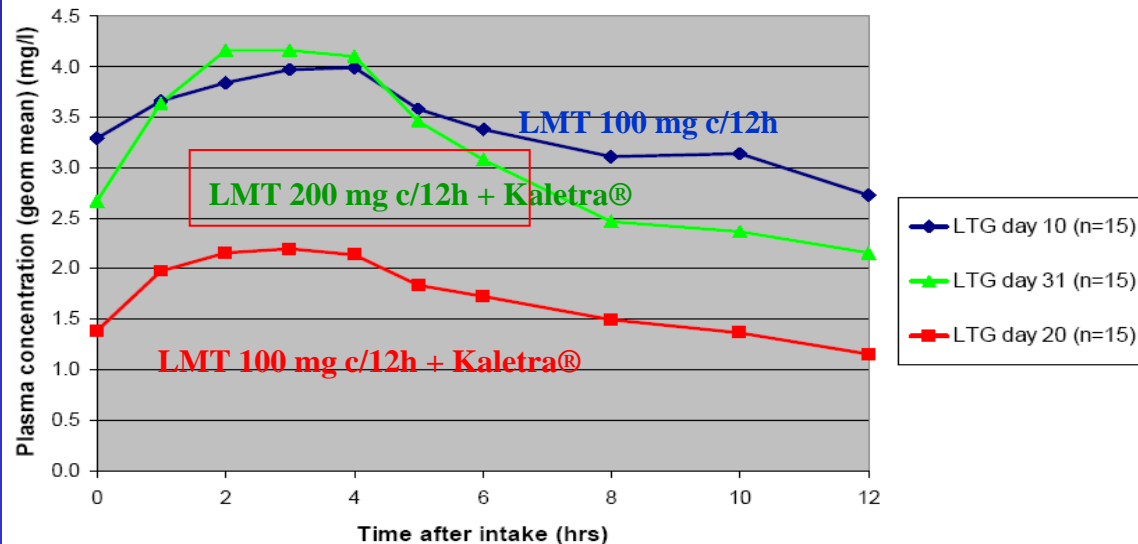
## Study design

day 1 and 2	day 3-10	day 11-23	day 21/22	day 23-31
lamotrigine 50 mg QD	lamotrigine 100 mg BID	lamotrigine 100 mg BID + lopinavir/ritonavir 400/100mg BID	on-line measurement Cmin lamotrigine day 10 and 20	lamotrigine ? mg BID + lopinavir/ritonavir 400/100mg BID
PK curve:	day 10	day 20		day 31

Ajuste dosis día +23 según la  
↓ Cmin lamotrigina (día +20/+10):

0-19 % decrease: end of the trial  
20-33% decrease: 150 mg lamotrigine BID  
34-66% decrease: 200 mg lamotrigine BID  
67-100% decrease: 300 mg lamotrigine BID

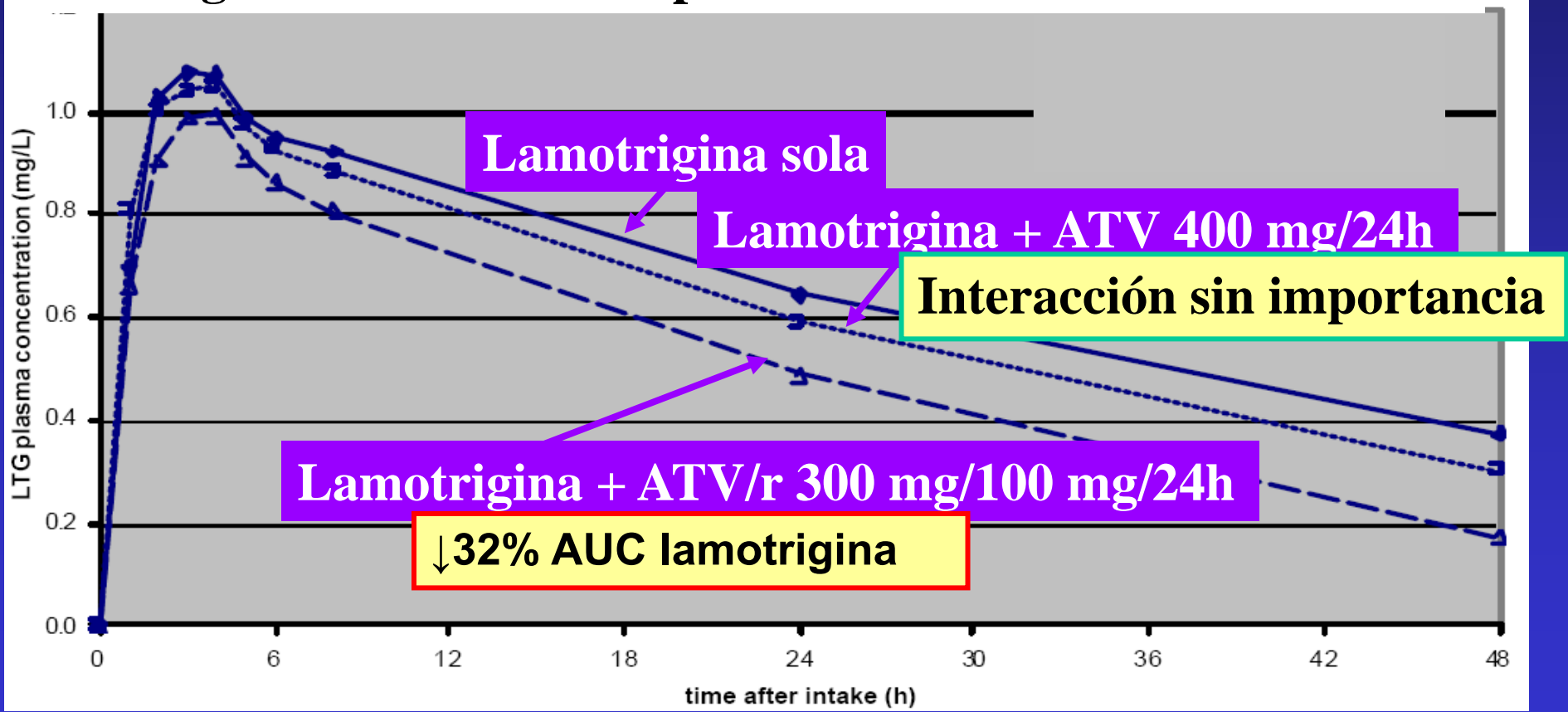
↓55% Cmin lamotrigina  
↑Glucuronidación  
Duplicar dosis



# The Effect of Atazanavir and Atazanavir/Ritonavir on UGT1A4 Using Lamotrigine as a Phenotypic Probe

Burger D. [abstract 566]. 14th CROI. Los Angeles, February 25-28, 2007.

Estudio en voluntarios sanos con una dosis única de 100 mg de lamotrigina tras dosis múltiples de ATV ó ATV/r.



ATV ⊖ UGT 1A1 y aumenta Bilirrubina; ATV/r ⊕ UGT 1A4 y reduce lamotrigina

# Interacciones de los antirretrovirales


- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- **Metadona**
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet



# Interacciones con metadona (I)

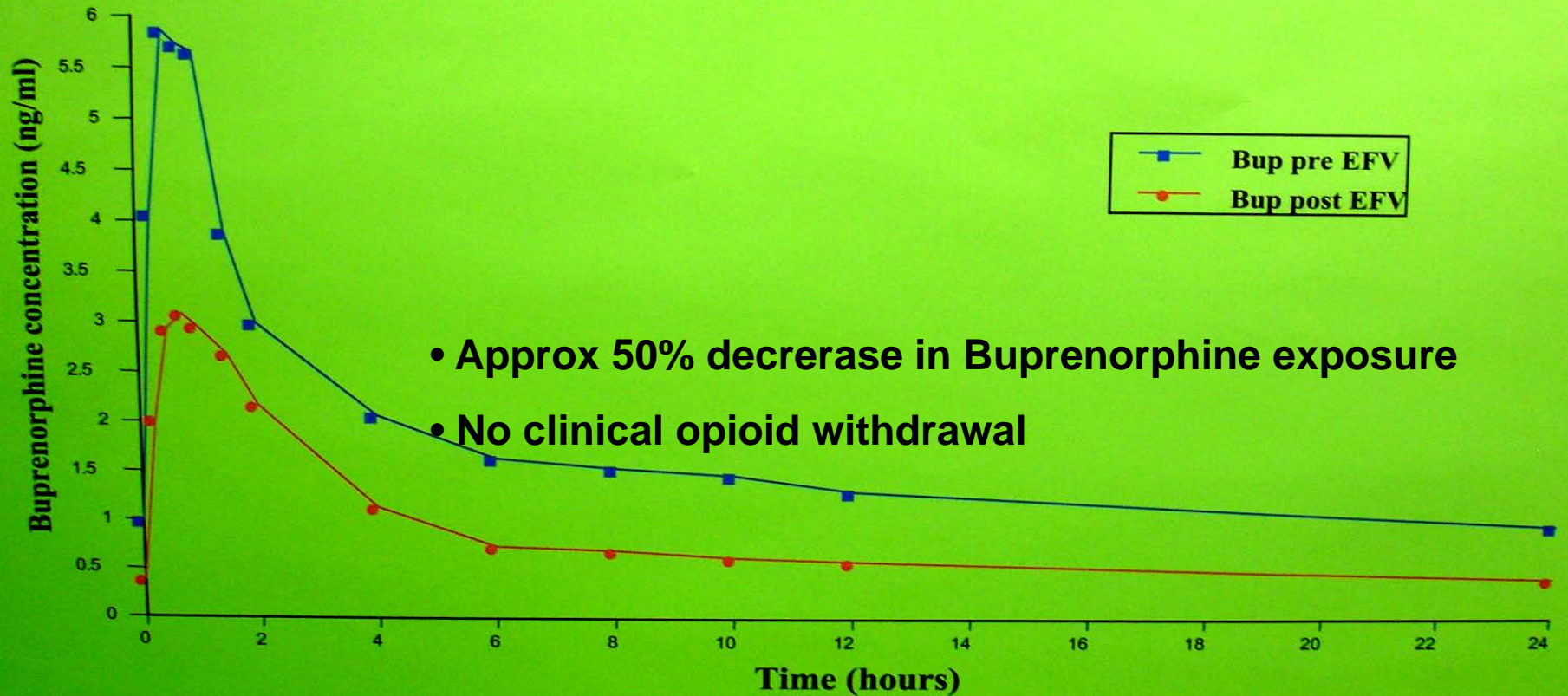
Antirretroviral	Efecto sobre metadona
Nevirapina	Posible sd. abstinencia 4-10d.
Efavirenz	Posible sd. abstinencia 4-10d.
Etravirina (TMC125)	Habitualmente no requiere ajuste de dosis

## Interacciones con metadona MT (II)

TARV	Efecto sobre metadona  Sd abstinencia
Ritonavir	↓36% AUC MT (voluntarios sanos). Aumentar MT.
Lopinavir/r	↓53% AUC MT (voluntarios sanos). Puede requerir aumento de dosis en algunos pacientes.
Tipranavir/r	↓53% AUC MT (voluntarios sanos). Puede requerir ↑ dosis.
Atazanavir/r	Habitualmente no requiere ajuste de dosis.
Fosamprenavir/r	Habitualmente no requiere ajuste dosis.
Saquinavir/r	(1000/100 mg/12h ó 1600/100 mg/24h): Habitualmente no requiere ajuste dosis.
Darunavir/r	Habitualmente no requiere ajuste dosis.

# Efavirenz reduce el AUC de Buprenorfina, pero no induce abstinencia en individuos con dependencia a opiáceos

**Figure 1: Effect of efavirenz on buprenorphine plasma concentrations**



**Buprenorfina puede ser más apropiada que metadona en pacientes con dependencia a opiáceos tratados con EFV**

# Pharmacokinetic Interactions between Buprenorphine/Naloxone and Tipranavir/Ritonavir in HIV-Negative Subjects Chronically Receiving Buprenorphine/Naloxone

- Estudio abierto no aleatorizado

pacientes VIH –  
y estabilizados (mín 3 semanas)  
con buprenorfina+ naloxona

+TPV/r x7 días

Buprenorfina

~AUC

~ Cmin

↓14% Cmax

(↓ 80% norbuprenorfina)

Naloxona

↓44% AUC

Ausencia sd. abstinencia

Tipranavir (*vs control hist*):

↓ 26% AUC

↓ 39% Cmin

...posible ↓ eficacia TARV?

# Interacciones de los antirretrovirales

- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- Metadona
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet

# Tratamiento de la depresión

	Metabolismo	Efecto inductor o inhibidor enzimático	Riesgo de interacción con los antiretrovirales
Tricíclicos Imipramina	Importante efecto de primer paso. Mayoritarios: 2C19, 2D6. Minoritarios: 1A2, 2B6, 3A4. Tiene un metabolito activo (desipramina).	Inhibidor moderado de 2D6 Inhibidor débil de 1A2, 2C19, 2E1.	Ritonavir podría ↑ imipramina. Monitorizar niveles y EKG. Los tricíclicos podrían ↑ ritonavir, nelfinavir y nevirapina.
Nortriptilina	Importante efecto de primer paso. Mayoritario: 2D6. Minoritarios: 1A2, 2C19, 3A4.	Inhibidor débil de 2D6 y 2E1.	<p><b>Precaución: reducir dosis inicial de Antidepresivo un 50% y monitorizar niveles/toxicidad</b></p>
Clomipramina	Importante efecto de primer paso. Mayoritarios: 1A2, 2C19 y 2D6. Minoritario: 3A4. Tiene un metabolito activo (desmetilclomipramina).	Inhibidor moderado de 2D6.	

# Tratamiento de la depresión

	Metabolismo	Efecto inductor o inhibidor enzimático	Riesgo de interacción con los antirretrovirales
ISRS Fluoxetina	Mayoritario: 2C8/9, 2D6. Minoritarios: 1A2, 2B6, 2C19, 2E1, 3A4. Tiene un metabolito (norfluoxetina) con actividad similar a fluoxetina.	Inhibidor potente del 2D6. Inhibidor moderado de 1A2, 2C19. Inhibidor débil de 2B6, 2C8/9, 3A4.	Ritonavir podría ↑ fluoxetina. <b>Monitorizar Sd serotoninérgico</b>  Fluoxetina podría ↑ ritonavir, nelfinavir y nevirapina.
Paroxetina	Mayoritario: 2D6	Inhibidor potente de 2D6 Inhibidor moderado 2B6 Inhibidor débil de 1A2, 2C8/9, 2C19 y 3A4.	Ritonavir podría ↑ paroxetina ;.... pero <b>fosamprenavir/ritonavir ↓40% paroxetina</b> Paroxetina podría ↑ ritonavir, nelfinavir y nevirapina.
Citalopram	Mayoritarios: 2C19 y 3A4. Minoritario: 2D6.	Inhibidor débil de 1A2, 2B6, 2C19 y 2D6.	Cualquier IP podría ↑ citalopram Efavirenz y nevirapina podrían ↓ citalopram.
Escitalopram	Mayoritarios: 2C19 y 3A4. Minoritario: 2D6. Tiene dos metabolitos activos: S-desmetil- y S-didesmetil-.	Inhibidor débil de 2D6	Efavirenz y nevirapina podrían ↓ escitalopram.  <b>Ausencia de interacción con ritonavir</b> (GutierrezMM. Clin Ther 2003;25:1200-10)
Sertralina	Extenso metabolismo de primer paso. Mayoritarios: 2B6, 2C8/9, 2C19, 3A4. Minoritario: 2D6.	Inhibidor moderado de 2B6, 2C19, 2D6 i 3A4. Inhibidor débil de 1A2 y 2C8/9.	Cualquier IP podría ↑ sertralina <b>fosamprenavir/ritonavir ↓50% sertralina</b> Efavirenz y nevirapina podrían ↓ sertralina. Sertralina podría ↑ las concentraciones de los IP y también de efavirenz y nevirapina.
Fluvoxamina	Mayoritarios: 1A2, 2D6.	Inhibidor potente de 1A2 y 2C19. Inhibidor débil de 2B6, 2C8/9, 2D6, 3A4.	Ritonavir podría ↑ fluvoxamina Fluvoxamina podría ↑ nelfinavir.

# Antidepresivos IRSS

## Pharmacokinetic interaction between darunavir (Prezista®), a new protease inhibitor, and the selective serotonin reuptake inhibitors, paroxetine and sertraline

Estudio de fase I, abierto, aleatorizado y de diseño cruzado en voluntarios sanos (n=36).

2 paneles que recibieron 3 tipos de tratamiento:

1° panel recibió

- A) Darunavir/ritonavir 400/100mg/12h
- B) Paroxetina 20mg/día (B)
- C) Paroxetina 20mg/día + TMC114/r 400/100mg/12h

2° panel

- A) Darunavir/ritonavir 400/100mg/12h
- D) Sertralina 50mg/día
- E) Sertralina 50mg/día + TMC114/r 400/100mg/12h

- Darunavir sin cambios.

- ↓ 50% AUC sertralina (50 mg/día)
- ↓ 40% AUC paroxetina (20 mg/día)

Monitorización de la clínica y aumento de dosis del antidepresivo en caso necesario.

Figure 2. Mean plasma concentration-time curves of SER after oral administration of Treatments D and E.

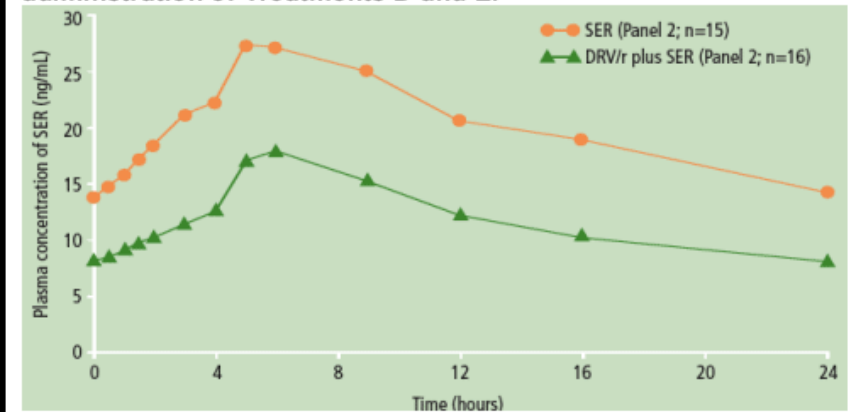
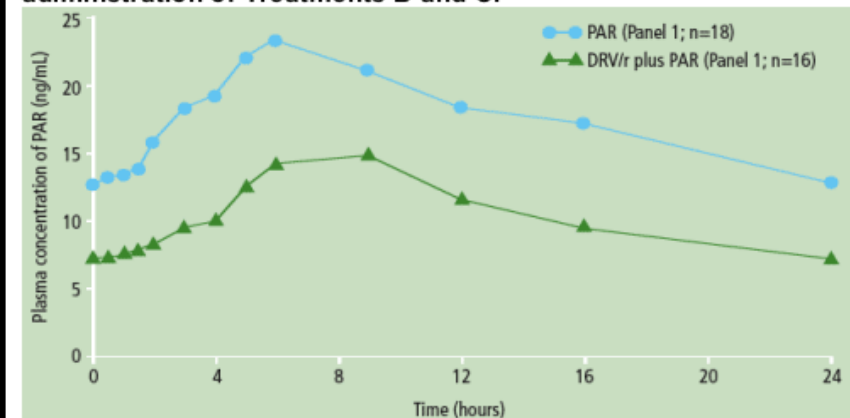


Figure 3. Mean plasma concentration-time curves of PAR after oral administration of Treatments B and C.





# Tratamiento de la depresión

	Metabolismo	Efecto inductor o inhibidor enzimát.	Riesgo de interacción con los antiretrovirales
ISRN Mirtazapina	Mayoritarios: 1A2, 2D6, 3A4. Minoritario: 2C8/9.	Inhibidor débil de 1A2 y 3A4.	Qualquier IP podría ↑ mirtazapina Efavirenz y nevirapina podrian ↓ mirtazapina.
Venlafaxina	Mayoritarios: 2D6 y 3A4. Minoritarios: 2C8/9 y 2C19. Tiene un metabolito activo (0-demetil-)	Inhibidor débil de 2B6, 2D6 y 3A4.	Qualquier IP podría ↑ venlafaxina Efavirenz y nevirapina podrian ↓ venlafaxina.
Duloxetina	Mayoritario: CYP2D6, CYP 1A2	Inhibidor moderado CYP2D6	És probable una interacción con ritonavir, aunque es difícil de predir (ritonavir actua como inductor del CYP1A2 e inhibidor del CYP2D6). Duloxetina podría ↑ RTV (y también ↑ NFV y NVP, de forma más leve).
Otros Trazodona	Mayoritario: 3A4. Minoritario: 2D6.	Inhibidor moderado de 2D6. Inhibidor débil de 3A4.	Qualquier IP podría ↑ trazodona Efavirenz y nevirapina podrian ↓ trazodona. Trazodona podría ↑ NVP, NFV y RTV.
Bupropión	Mayoritario: 2B6 Minoritarios: 1A2, 2A6, 2C8/9, 2D6, 2E1, 3A4. Te 3 metab. activos.	Inhibidor débil de 2D6.	Nelfinavir podria ↑ bupropión (teórico). Evitar asociación. Nevirapina, efavirenz y ritonavir podrían ↓ bupropión. <u>TPV/r: ↓50% AUC bupropió (Lavrut T [abst P4.3/03]. EACS 07)</u> <u>EFV: ↓55% AUC bupropió (Robertson S [abst 761]. CROI 08)</u>

# Antidepresivos ISRS ¿Que sucede en la clínica?

## Estudio CHARTER (EEUU)

- Estudio observacional
- Pacientes tratados con ISRS (n=161)  $\xrightarrow{\text{aleatoriamente}}$  222 niveles ISRS
  - Basal
  - 6 m seguimiento
- 76% recibían TARV (no especificado)

	Dosis diaria media	Concentraciones observadas en relación con las esperadas *
Citalopram (n=61)	40 mg	similares
Escitalopram (n=49)	20 mg	similares
Fluoxetina (n=36)	40 mg	similares
Paroxetina (n=29)	25 mg	↓80%
Sertralina (n=29)	75 mg	↓80%

\*Modelo Bayesiano

# Interacciones con productos naturales

- **Hierba de San Juan (Hypericum):**

Utilizado como antidepresivo

- ↓57% AUC de indinavir

Piscitelli. *Lancet* 2000;355:547-8.

- ↑35% aclaramiento plasmático de nevirapina (↓AUC) De Maat. *AIDS* 2001;15:420-1.



Hypericum perforatum  
St. John's Wort, Klamath Weed  
PHOTO: Mimi Kamp

# Interacciones de los antirretrovirales

- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- Metadona
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet

# Tratamiento de la psicosis

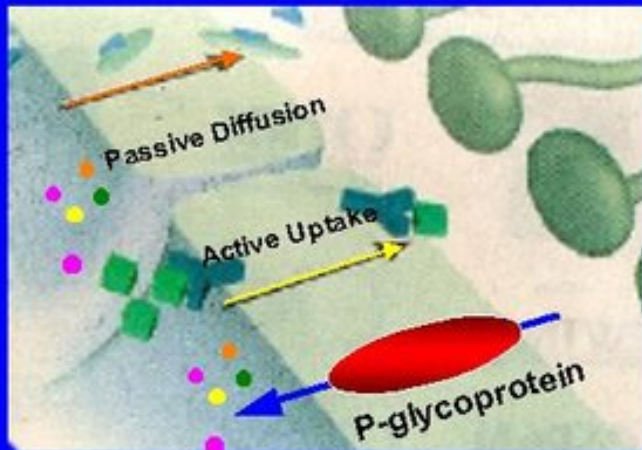
Antipsicóticos típicos	Metabolismo	Efecto inductor/ inhibidor enzimático	Riesgo de interacción con los antirretrovirales
Haloperidol	Mayoritarios 2D6, 3A4 Minoritario 1A2	Inhibidor moderado de 2D6 y 3A4	Cualquier IP podría ↑ haloperidol. EFV y NVP podrían ↓ haloperidol. Haloperidol podría ↑ IP, NVP, EFV.
Perfenacina	Mayoritario 2D6 Minoritarios 1A2, 2C8/9, 2C19, 3A4.	Inhibidor débil de 2D6	RTV podría ↑ perfenazina.
Trifluoperacina	Mayoritario 1A2		RTV ↓ trifluoperacina.
Flufenacina	Mayoritario 2D6	Inhibidor débil de 2D6, 1A2, 2C8/9, 2E1.	RTV podría ↑ flufenacina
Clorpromacina	Mayoritario 2D6 Minoritarios 1A2 y 3A4 Tiene metabolitos activos	Inhibidor potente de 2D6 Inhibidor débil de 2E1	RTV podría ↑ clorpromacina Clorpromacina podría ↑ ritonavir, nelfinavir y nevirapina.

# Tratamiento de la psicosis

Antipsicóticos atípicos	Metabolismo	Efecto inductor/ inhibidor enzimático	Riesgo de interacción con los antirretrovirales
Clozapina	Mayoritario 1A2 Minoritarios 3A4, 2D6, 2A6, 2C8/9, 2C19	Inhibidor moderado de 2D6 Inhibidor débil de 1A2, 2C8/9, 2C19, 2E1, 3A4	IP pueden ↑ clozapina y ↑ riesgo de convulsiones e hipotensión ortostática. <b>No se recomienda la asociación con RTV.</b>
Olanzapina	Glucuronidación Minoritarios 1A2 y 2D6	Inhibidor débil de 1A2, 2C8/9, 2C19, 2D6 y 3A4.	Ritonavir puede disminuir los niveles (↓53% AUC olanzapina con RTV 500 mg/12h en voluntarios sanos)
Quetiapina	Mayoritario 3A4 Minoritario 2D6		Cualquier IP podría aumentar sus concentraciones.
Ziprasidona	Aldehido oxidasa Minoritarios 3A4 y 1A2	Inhibidor débil de 2D6 y 3A4.	Ritonavir puede ↑ ziprasidona
Risperidona	Mayoritario 2D6 a un metab. activo. Minoritario 3A4.	Inhibidor débil de 2D6 y 3A4.	<b>Kelly DV. Extrapiramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. Ann Pharmacother 2002;36:827-830.</b> <b>Jover F. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. Clin Neuropharmacol 2002;25:251-253.</b> <b>Lee SI. Neuroleptic malignant syndrome associated with the use of risperidone, ritonavir and indinavir: a case report. Psychosomatics 2000;41:453-4.</b>
Aripiprazol	Mayoritario 3A4 y 2D6 Metabolito activo		Cualquier IP podría ↑ aripiprazol. EFV y NVP podrían ↓ aripiprazol

# ↑ Risperidona + IP potenciados ¿papel glicoproteína-P (P-gp)?

## P-gp is an Important Part of the Blood-Brain Barrier



Richard B. Kim M.D.

Estudios en animales de experimentación demuestran que:

risperidona es altamente dependiente de la P-gp.  
↑ x10 veces risperidona en SNC en ratones deficitarios de P-gp.

# Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review

MARC DE HERT<sup>1</sup>, VINCENT SCHREURS<sup>1</sup>, DAVY VANCAMPFORT<sup>2</sup>, RUUD VAN WINKEL<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>University Psychiatric Center, Catholic University Leuven, Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, Belgium

<sup>2</sup>Department of Rehabilitation Sciences, Faculty of Kinesiology and Rehabilitation Sciences, Catholic University Leuven, Belgium

<sup>3</sup>Department of Psychiatry and Neuropsychology, EURON, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands

*Metabolic syndrome and other cardiovascular risk factors are highly prevalent in people with schizophrenia. Patients are at risk for premature mortality and overall have limited access to physical health care. In part these cardio-metabolic risk factors are attributable to unhealthy lifestyle, including poor diet and sedentary behaviour. But over recent years it has become apparent that antipsychotic agents can have a negative impact on some of the modifiable risk factors. The psychiatrist needs to be aware of the potential metabolic side effects of antipsychotic medication and to include them in the risk/benefit assessment when choosing a specific antipsychotic. He should also be responsible for the implementation of the necessary screening assessments and referral for treatment of any physical illness. Multi-disciplinary assessment of psychiatric and medical conditions is needed. The somatic treatments offered to people with severe and enduring mental illness should be at par with general health care in the non-psychiatrically ill population.*

**Key words:** Metabolic syndrome, schizophrenia, antipsychotics

(*World Psychiatry* 2009;8:15-22)

**Table 2** Second generation antipsychotic agents and metabolic abnormalities (14,41,107-109)

Antipsychotic	Weight gain	Risk for diabetes	Worsening lipid profile
Clozapine	+++	+	+
Olanzapine	+++	+	+
Risperidone	++	?	?
Quetiapine	++	?	?
Aripiprazole	±	No report	No report
Ziprasidone	±	No report	No report
Amisulpride	±	No report	No report



# Tratamiento de la disfunción eréctil

Tto	Administración	Inconvenientes	Ventajas
Sildenafil#	Oral	Riesgo de interacción con IP (metabolismo CYP 3A4-2C9): ↑ de sildenafil (↑ efectos secundarios)	Perfil de efectos secundarios
Apomorfina	Sublingual	Interacción con agonistas dopaminérgicos Ef. secundarios: náuseas, vértigo.	Rapidez de acción No interacción con IP, no metabolismo via P450
Alprostadilo	Inyectable Transuretral	Vía de administración Contraindicación relativa en pacientes con discrasias sanguíneas	Rapidez de acción
Dispositivos vacuum		Aplicación y limitaciones en erección: lenta, no prolongada)	Ausencia de riesgo de interacción con fármacos

# EN COMBINACIÓN CON IP, se recomienda no sobrepasar una dosis inicial de 25 mg c/48h de sildenafil; 10 mg c/72h de tadalafil o 2,5 mg c/72h de vardenafilo.

# Anticonceptivos orales

	IF	IP									NN				Inh CCR5	Inh integr
Fármaco	T20	ATV	ATV/r	DRV	FPV	LPV	NFV	RTV	SQV/r	TPV/r	EFV	NVP	ETR	TMC 278	MVC	RAL
Etinilestradiol		↑	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓				
Levonorgestrel <sup>1</sup>								↓			↓					
Medroxiprogesteron IM <sup>2</sup>																

<sup>1</sup>Algunos autores han sugerido ↑50% dosis de levonorgestrel

**Anticoncepción de emergencia:** 1500 mcg de levonorgestrel (dentro de las primeras 72 horas), seguido de 750 mcg a las 12 horas.

Si no se dispone de comprimidos de 750 mcg podría administrarse otra dosis de 1500 mcg al cabo de 12 horas de la primera dosis (es decir, duplicar la dosis).

(Recomendación basada en el juicio clínico).

<sup>1</sup> Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care (FFPRHC) guidance. UK.

Disponible en: [http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/563\\_Levonelle1500KeyStatement.pdf](http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/563_Levonelle1500KeyStatement.pdf).

<sup>2</sup> Cohn SE et al. Depo-medroxyprogesterone in women on antiretroviral therapy: effective contraception and lack of clinically significant interactions. Clin Pharmacol Ther 2007;81(2):222-7.

# Interacciones de los antirretrovirales

- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- Metadona
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet

# Recomendaciones

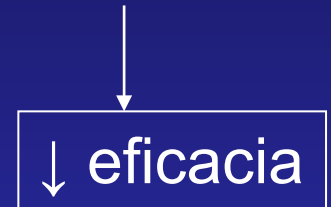
CYP3A4  
CYP2D6

Inhibidores:

- IP ....

Inductores:

- NVP, EFV ....



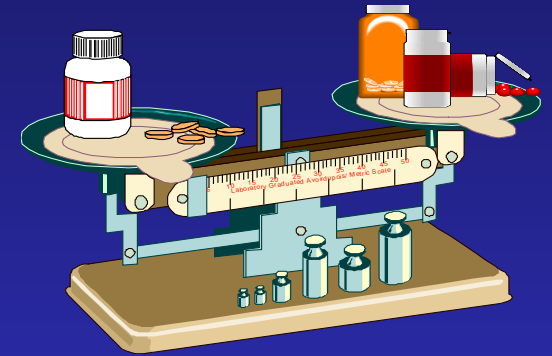
- Benzodiacepinas Monitorización clínica.  
**Evitar midazolam, triazolam**
- Neurolépticos Reducir dosis.  
**Evitar pimozida, clozapina**  
Precaución Sd. metabólico (atípicos):  
menor riesgo ziprasidona, aripiprazol, amisulprida
- ISRS Margen terapéutico amplio.  
Monitorización clínica
- Antidepr. tricíclicos Margen terapéutico estrecho.  
Reducir dosis 50% y monitorizar

En general, iniciar dosis bajas y aumentar dosis progresivamente

# Reflexiones

En asociaciones con ajustes de dosis:

- Asegurar una buena adherencia a ambos tratamientos.



- Reajustar dosis una vez suspendido el fármaco causante de la interacción.

Lüthi B, Huttner A, Speck RF, Mueller NJ. Methadone-induced Torsade de pointes after stopping lopinavir-ritonavir. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007;26(5):367-9.

# Interacciones de los antirretrovirales

- Metabolismo
- Etanol
- Drogas de abuso
- Estabilizadores de humor
- Metadona
- Antidepresivos
- Antipsicóticos
- Disfunción eréctil
- Anticonceptivos
- Recomendaciones
- Recursos de Internet

[Aviso Legal](#)

[Prólogo](#)

**Proximo congreso: 47th ICAAC**

**Chicago, 17-20 sep 07**

**<http://www.icaac.org/>**

Descargue la versión PDA  
Ya on-line!  
Actualización Julio 2007

Si quiere recibir  
actualizaciones via mail  
pinche aquí.

Primer programa informático multiplataforma desarrollado en España en formato  
Web, CD-Rom, Libro de bolsillo y PDA, sobre las interacciones entre los  
antirretrovirales y otros fármacos de uso común.



Número de visitas: 39901

## BUSCAR INTERACCIONES

### Alerta Interacciones:

#### ANTIRRETROVIRAL

- IF
- enfuvirtide-T20(T20)
- INHIBIDOR CCR5
- maraviroc (UK-427,857)(UK-427,857 )
- vicriviroc(SCH 417690 )
- INHIBIDOR CXCR4
- AMD070(AMD070)
- IP
- amprenavir(APV)
- atazanavir(ATV)

[Selec. Todo](#)   [Deselec.](#)

*Puede seleccionar varias opciones consecutivas pinchando y arrastrando el ratón o varias opciones no consecutivas apretando la tecla ctrl.*

Ó seleccionar por Grupo

IP

[Abreviaturas](#)

#### GRUPO TERAPÉUTICO / FÁRMACO

- valproico
- ANTIDEPRESIVOS IRSS
- Citalopram
- escitalopram
- fluoxetina
- fluvoxamina
- paroxetina
- sertralina
- ANTIDEPRESIVOS IRSS Y NA
- nefazodona

Ordenar por Grupo    Ordenar alfabéticamente

Ó seleccionar por Grupo

ANTIDEPRESIVOS IRSS


Buscar



# www.interaccionesHIV.com

Fármaco	Antirretroviral																										
	IF	IP											ITIANs						ITIANt		ITINN						
	T20	APV	ATV	DRV	FOS-APV	IDV	LPV/r	NFV	RTV	SQVB	SQVD	TPV/r	ABC	ATC	ddI	FTC	d4T	3TC	ddC	AZT	TFV	CPV	DLV	EFV	TMC-125	NVP	TMC-278
fluoxetina		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■																
paroxetina		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■																
sertralina		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■																
fluvoxamina		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■																
escitalopram		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■																

Última modificación:  
 martes, 09 de octubre de 2007

|| Con la colaboración del Grupo Bristol-Myers Squibb  || coor

Inicio | InteracARV\_psicofar... | InteraccionesHIV - Bu...

http://www.interaccioneshiv.com/muestraInt.asp

Archivo Edición Ver Favoritos Herramientas Ayuda

Y!  Buscar Actualizar ya Correo Yahoo! Ayuda

Google  Ir Marcadores 30 bloqueados Corrector ortográfico Enviar a Configuración

Vínculos Hotmail gratuito Personalizar vínculos Windows Windows Media

InteraccionesHIV - Detalle de las Interacciones

Norton 360 El Monitoreo de fraude está activado Opciones

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Lin-in Tseng A, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. Ann Pharmacother 1999;33:461-73.
- Liverpool HIV Pharmacology Group, University of Liverpool

**ritonavir  
fluoxetina** Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis

**DESCRIPCIÓN:**

Ritonavir puede aumentar Cp de fluoxetina (x1,5-3 AUC) por inhibición de su metabolismo a nivel de CYP2D6. Por otro lado, fluoxetina tiene un metabolito, la norfluoxetina que inhibe el CYP3A. En un estudio en voluntarios sanos con fluoxetina 60 mg/día x8d:+19% AUC RTV. En otro estudio se describen 3 casos de pacientes HIV+ en tratamiento estable con fluoxetina que desarrollaron síndrome serotoninérgico al iniciar RTV. En el primer caso descrito el síndrome serotoninérgico se resolvió al suspender RTV y se evitó posteriormente reduciendo la dosis de fluoxetina a la mitad. En el segundo paciente los síntomas desaparecieron al sustituir RTV por NFV. En el tercer caso se sustituyó trazodona (inhibidor moderado del CYP2D6) por prometacina y se resolvieron los síntomas del exceso de serotonina. No parece ser necesario un ajuste de dosis cuando fluoxetina se asocia a ARV distintos a RTV.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Lin-in Tseng A, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. Ann Pharmacother 1999;33:461-73.
- Ouellet D, Hsu A, Quian J et al. Effect of fluoxetine on pharmacokinetics of ritonavir. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 3107-12.
- DeSilva K, Le Flore D, Marston B, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine AIDS. 2001; 15 (10): 1281-5.
- Norvir® (Ritonavir). Abbott Laboratories Limited. Queenborough, Kent, Reino Unido. Agosto 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Norvir/H-127-PI-es.pdf>. [Con acceso: 25/09/2007].

**tipranavir/r  
fluoxetina** Potencial interacción que puede justificar ajuste de dosis

**DESCRIPCIÓN:**

Aunque no existe información al respecto, teóricamente TPV/RTV podría aumentar las concentraciones plasmáticas de fluoxetina por reducción de su

## ENLACES

## INTERACCIONES

- [Liverpool HIV Pharmacology Group, University of Liverpool](#) (Ofrece amplia información de interacciones de los antirretrovirales y otros aspectos relacionados. En inglés)
- [Medscape multi-drug interaction checker](#). (No solo ofrece información de interacciones de antirretrovirales sino también de todo tipo de fármacos entre sí. En inglés).
- [HIV Medication Guide \(acceder a interacciones\)](#) (No solo ofrece información de interacciones de antirretrovirales sino también de todo tipo de fármacos entre sí. También está en francés: web canadiense).
- [Universidad de California- San Francisco- UCSF-Centre for HIV information](#) (Información de interacciones de los antirretrovirales. En inglés)
- [Toronto General Hospital](#) (ofrece información sobre interacciones de diferentes grupos de fármacos con los antirretrovirales, en tablas en formato pdf. En inglés). Incluye información de Interacciones con drogas de abuso
- [Southern Alberta Clinic \(SAC\), Calgary Health Region](#) (ofrece información sobre interacciones de diferentes grupos de fármacos con los antirretrovirales, en tablas en formato pdf. En inglés).
- [HIV/AIDS Treatment Information Service](#) (Acceso a las guías de tratamiento antirretroviral del Department of Health and Human Service (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation. Se incluyen tablas con información sobre interacciones. En inglés).
- [San Francisco Project Inform](#) (Ofrece información sobre interacciones no sólo con antirretrovirales sino con otros fármacos utilizados en el tratamiento del VIH. Contiene información de interacciones con drogas de abuso. Más dirigido a pacientes. Dispone de información en inglés y en castellano).
- [Food Medication Interactions](#) (Web de pago. Se ofrece información para comprar libros sobre interacciones con alimentos, productos naturales y fármacos utilizados en VIH. En inglés)

## CITOCROMO P450 Y FÁRMACOS

- [Liverpool HIV Pharmacology Group, University of Liverpool](#). (Acceder a Pharmacology Resources-Drug Metabolism. En inglés)
- [Indiana University Department of Medicine](#). (Acceder a "cytochrome P450 drug-interaction table. En inglés y en castellano)

## HIV

- [GeSIDA](#)
- [Seisida- Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA](#)
- [Timely Topics in Medicine - SIDA](#)
- [HIV/AIDS Treatment Information Service](#). Acceso a las guías de tratamiento antirretroviral del Department of Health and Human Service (DHHS) and the Henry J. Kaiser Family Foundation.
- [Immunodeficiency Clinic of Toronto's University Health Network](#)
- [Johns Hopkins AIDS Service](#)
- [International Association of Physicians in AIDS care \(IAPAC\)](#)
- [Plan Nacional sobre el Sida del Ministerio de Sanidad y Consumo \(MSSC\)](#)

- [Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors \(NNRTIs\)](#)
- [Protease inhibitors \(PIs\)](#)
- [Secondary Protease Inhibitors \(amprenavir, indinavir, saquinavir soft-gel\)](#)
- [Interactions with dual protease inhibitors](#)
- [Integrase inhibitors](#)
- [Interactions with CCR5 Antagonists](#)

#### b) Interactions between Antiretrovirals and Other Drug Classes

- [Anticonvulsants](#)
  - [Anticonvulsant drugs of choice in HIV](#)
- [Antineoplastics](#)
- [Lipid-lowering drugs](#)
- [Methadone](#)
- [Narcotics](#)
- [Oral contraceptives](#)
- [Psychotropics](#)
- [Recreational drugs](#)
- [Sedatives/Hypnotics](#)
- [Transplant Medications](#)

Users are advised to recheck the information contained herein with the original source before applying it to patient care. Decisions about particular medical treatments should always be made in consultation with a qualified medical practitioner knowledgeable about HIV-related illness and the treatments in question.

[main medical info](#)



welcome to the  
**www.hiv-druginteractions.org** website



THE UNIVERSITY  
of LIVERPOOL

THOMSON  
eMED-MEDIA

Site content produced by Liverpool HIV Pharmacology Group (LHPG), Department of Pharmacology & Therapeutics, University of Liverpool, UK  
Copyright © 1999–2004 The University of Liverpool. All rights reserved.

[Interaction Charts](#) [News](#) [LHPG Resources](#) [Pharmacology Resources](#) [Links](#) [Meetings](#) [TDM](#) [Feedback](#) [Home](#)

This informative and educational HIV pharmacology resource is valuable for healthcare professionals, scientific researchers or anyone with an interest in HIV therapy. You can find reports on recent news and hot topics in HIV, discover comprehensive information and advice on drug interactions, read about advances in therapeutic drug monitoring (TDM), and much more!



[Click here](#) to register and download the latest version of HIV-Charts2go.

#### LATEST NEWS

##### Hot Topics

**Pharmacogenetics** - A review of studies relating to antiviral therapy

**PK - Double-Boosted Protease Inhibitors**

##### Recent Publications

**PK - Atazanavir/ritonavir and tenofovir interaction**

**Drug Interactions** - Fos-Amprenavir, ritonavir and efavirenz

#### EMAIL UPDATES

[Click here](#) to register for the latest site updates via email.

**Keep up-to-date with all the latest developments in HIV clinical pharmacology by registering for our regular email update service.**

#### DRUG INTERACTION CHARTS

Drug Interaction Selection View All Interaction Charts | View Legend  
Click on a HIV drug name in the column heading to view its pharmacokinetic profile

Drug	AZV	ATZ	DTG	EFA	EFV	FTC	FTD	FTL	FTU	FTV	FTZ	FTY	FTZ	FTY	FTZ	FTY
Abacavir																
Abacavir/S																
Abacavir/Z																
Abacavir/T																
Abacavir/B																
Abacavir/P																
Abacavir/R																
Abacavir/M																
Abacavir/L																
Abacavir/K																
Abacavir/J																
Abacavir/I																
Abacavir/H																
Abacavir/G																
Abacavir/F																
Abacavir/E																
Abacavir/D																
Abacavir/C																
Abacavir/B																
Abacavir/A																
Abacavir																

Access a wealth of information on HIV drug interactions by visiting our drug interactions page. The dynamically driven process allows you to build your own customised drug interaction chart, giving detailed information on predicted interactions of specified multiple drug combinations.



Muchas gracias !

**Montse Tuset**  
**mtuset@clinic.ub.es**