

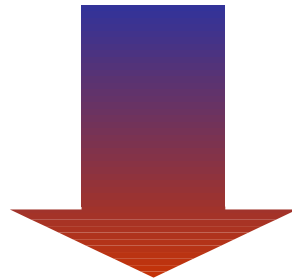
Oristano , 16 Maggio 2008

# Inquadramento e problematiche generali dell'interazioni

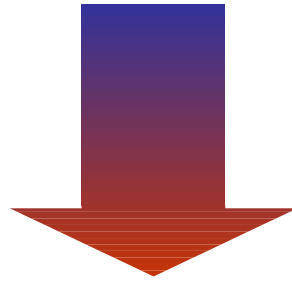
Prof. Flavia Franconi



L'utilizzazione del farmaco  
in soggetti  
con più patologie o fattori di rischio  
spesso implica una politerapia



**INTERAZIONI**



# INTERAZIONI

Per avere una interazione non è necessario che i due farmaci vengano somministrati contemporaneamente



# INTERAZIONI

Le interazioni possono essere positive

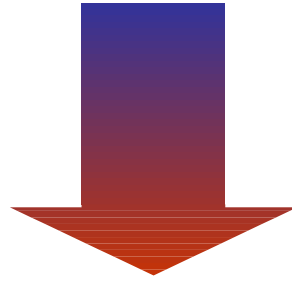
-potenziamento dell'azione desiderata

-possibilità di ridurre i dosaggi

-contrastano gli effetti tossici

**Es.** Politerapia della HIV/AIDS, politerapia nella tubercolosi, chemioterapia antitumorale





# INTERAZIONI NEGATIVE

insuccesso del trattamento

comparsa di reazioni di intolleranza o  
effetti tossici

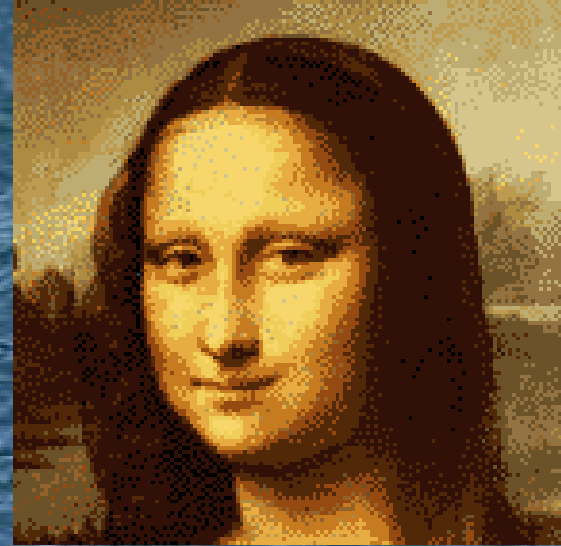


# POPOLAZIONI A RISCHIO ?





**LE DONNE**



*perché:*

*il 16% delle donne in età fertile usa gli OC ed in età non fertile l'11% usa la HRT*

*Perché usano più farmaci etici e non e perché i farmaci sono più prescritti alle donne*

*Federal, Provincial and Territorial Advisory Committee on Population Health. Statistical report on the health of Canadians. Ottawa: Health Canada 1999.*

*2Federal, Provincial and Territorial Advisory Committee on Population Health. Towards a healthy future: second report on the health of Canadians. Ottawa: Health Canada 1999.*



# *GLI ANZIANI*

*In quanto usano un maggior numero di farmaci e perché presentano polipatologie*

[Verbrugge LMJ *Health Soc Behav* 1985, **26**:156-182; Kaplan RM, Erickson P: *Am J Prev Med* 2000, **18(1)**:77-82) .



*I pazienti con alterata funzione epatica  
e renale*



# QUALI INTERAZIONI?





## Fisico-chimiche

- incompatibilità chimica ad esempio nelle soluzioni iniettabili
- i farmaci nell'intestino possono chelare i metalli e formare complessi non assorbibili





## Farmacodinamiche

farmaci agiscono in modo sinergico o antagonista sugli effetti di altri farmaci senza modificarne la concentrazione plasmatica

Es l'aspirina e la ticlopidina un aumento non trascurabile del rischio emorragico



# Farmacocinetiche



Quando un farmaco modifica i parametri farmacocinetici di un altro con il risultato finale di modificare la concentrazione plasmatica

**VIP** per i farmaci con indice terapeutico stretto (digossina, TCA, anticoagulanti, antiaritmici anche piccoli aumenti della concentrazione ematica possono determinare ADRS)



# FARMACOCINETICHE

- Assorbimento
- Legame Farmaco proteico
- Metabolismo epatico e non
- Escrezione



## Interazioni complesse

### Ad esempio:

- gli antibiotici alterando la flora intestinale modificano l'assorbimento della vitamina K e di conseguenza l'effetto degli anticoagulanti orali che competano con la vitamina può essere aumentato
- i farmaci che inducano vomito possono ad esempio ridurre l'assorbimento di altri



Molti farmaci si legano alle proteine plasmatiche (principalmente albumine), solo la quota libera è attiva o può essere distribuita nei tessuti.

Quindi se somministriamo un farmaco più affine è possibile spiazzare il precedente aumentandone l'efficacia o determinando effetti tossici.

Es warfarin con fenilbutazone



Farmacocinetiche

Legame farmacoproteico

Interazioni possono avvenire anche a livello dei trasportatori renali, le più note avvengono a livello dei trasportatori degli anioni (probenecid-penicilline, l'eliminazione del metrotrexate è inibita dal probenecid, dall'aspirina, con possibile tossicità).



Farmacocinetiche

Escrezione

# Macrolidi

The background of the slide is a blurred photograph of a field. In the foreground, there are numerous purple flowers, likely lavender, scattered across a field of green grass. The background shows a vast, open landscape under a clear, bright blue sky. The overall image is out of focus, creating a soft, atmospheric effect.



L'eritromicina interferisce con *CYP3A* e *CYP1A*, inizialmente inducendoli per poi inibirli conseguentemente interferisce con

**Alprazolam, Atorvastatina, Bromocriptina, Buspirone, Carbamazepina, Cerivastatina, Cisapride, Ciclosporina, Clozapina, Digossina, Disopiramide, Felodipina, Metilprednisolone, Midazolam, Simvastatina, Tacrolimus, Teofillina, Terfenadina, Triazolam, Vinblastina, Warfarina**

(Eritrocina, Eritromicina GLD, Eritromicina IDI Erytrocin, Lauromicina. Zineryt )

INTERAZIONI ERITROMICINA +	EFFETTI CLINICI
<b>Bromocriptina</b>	Nausea e vomito (eventualmente aggiustare dosaggio bromocriptina)
<b>Buspirone</b>	Sonnolenza, vertigini, parestesie dolorose alle estremità che si risolvono in genere entro 2 ore (Riduzione del 50% del dosaggio del buspirone)
<b>Carbamazepina</b>	Disfunzioni vestibolari, sonnolenza, confusione, nausea, vomito, alterazioni della conduzione cardiaca (Riduzione del dosaggio della carbamazepina del 25% entro 24h dall'inizio della terapia combinata e monitoraggio delle sue concentrazioni ematiche)
<b>Cisapride</b>	Allungamento dell'intervallo QT e rischio di torsione di punta. Si consiglia , ove possibile, l'impiego di un diverso antibiotico
<b>Ciclosporina</b>	Considerare una riduzione del dosaggio di Ciclosporina fino al 50%
<b>Clozapina</b>	Sonnolenza, disorientamento, difficoltà di pronuncia, nistagmo, incontinenza vescicale e rettale, Cautela
<b>Digossina</b>	Nausea, vomito, aritmie cardiache



<b>INTERAZIONI ERITROMICINA +</b>	<b>EFFETTI CLINICI</b>
<b>Disopiramide</b>	Prolungamento dell'intervallo QT, fibrillazione ventricolare
<b>Felodipina</b>	Ipotensione, tachicardia, edema e vampate di calore
<b>Tacrolimus</b>	Segni di insufficienza renale cronica Controllo della concentrazione ematica del tacrolimus, di azotemia, creatininemia e funzionalità renale
<b>Teofillina</b>	Fibrillazione ventricolare E' consigliabile evitare la co-somministrazione per trattamenti di più giorni
<b>Terfenadina</b>	Allungamento dell'intervallo QT e maggiore rischio di torsioni di punta Evitare la co-somministrazione
<b>Triazolam</b>	Alterazioni psicomotorie ed amnesia Ridurre del 50% il dosaggio del triazolam
<b>Vinblastina</b>	Grave neutropenia, mialgia e costipazione
<b>Warfarina</b>	Potenziamento dello effetto anticoagulante, ecchimosi, ematuria e prolungamento del tempo di protrombina.



<b>INTERAZIONI + Claritromicina</b>	<b>EFFETTI CLINICI</b>
<b>Carbamazepina</b>	Sonnolenza, vertigini, atassia. Se non è possibile evitare la co-somministrazione è consigliabile ridurre il dosaggio della carbamazepina
<b>Cisapride</b>	Allungamento dell'intervallo QT e rischio di torsione di punta. La co-somministrazione è controindicata
<b>Ciclosporina</b>	Particolare prudenza andrebbe osservata nei pazienti sottoposti a co-somministrazione
<b>Digossina</b>	Nausea, vomito, aritmie cardiache
<b>Fluoxetina</b>	Alterazioni dello stato mentale, possibile comparsa di delirio e psicosi
<b>Midazolam</b>	Riduzione dello stato di vigilanza del paziente ed ipersonnia. La co-somministrazione è sconsigliabile specie in quei pazienti più sensibili all'azione delle benzodiazepine e negli anziani



<b>INTERAZIONI</b> Claritromicina +	<b>EFFETTI CLINICI</b>
<b>Rifabutina</b>	Reazioni avverse gastrointestinali Evitare la co-somministrazione; ove ciò non sia possibile monitorare attentamente il paziente
<b>Teofillina</b>	Attento monitoraggio del paziente per segni e sintomi di tossicità da teofillina
<b>Terfenadina</b>	Aumento dell'intervallo QT statisticamente ma non clinicamente significativo La co-somministrazione potrebbe risultare fatale in soggetti con preesistenti disturbi cardiaci o disordini elettroliti
<b>Verapamil</b>	Severa ipotensione e bradicardia. Cautela
<b>Warfarin</b>	Potenziamento dello effetto anticoagulante, ecchimosi, ematuria e prolungamento del tempo di protrombina.

An aerial photograph of a dense forest with a winding path. The text is overlaid on the image in a bright yellow color.

# Associazioni Estro progestiniche



**Drug decreases effectiveness of oral contraceptive pills**

Amoxicillin

Ampicillin

Carbamazepine (Tegretol)

Ethosuximide (Zarontin)

Metronidazole (Flagyl)

Phenobarbital

Phenytoin (Dilantin)

Primidone (Mysoline)

Rifampin (Rifadin)

Tetracycline

Troglitazone (Rezulin)

**Oral contraceptive pills decrease effectiveness of drug**

Clofibrate (Atromid-S)

Lorazepam (Ativan)

Oxazepam (Serax)

Salicylates

Temazepam (Restoril)

**Oral contraceptive pills**

**potentiate effect of drug**

Benzodiazepines\*

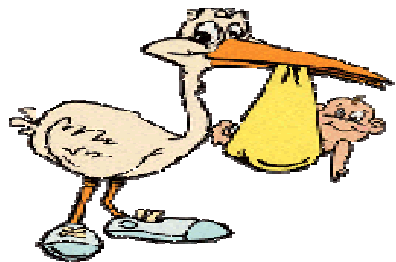
Beta blockers

Caffeine

Corticosteroids

Theophylline

Tricyclic antidepressants



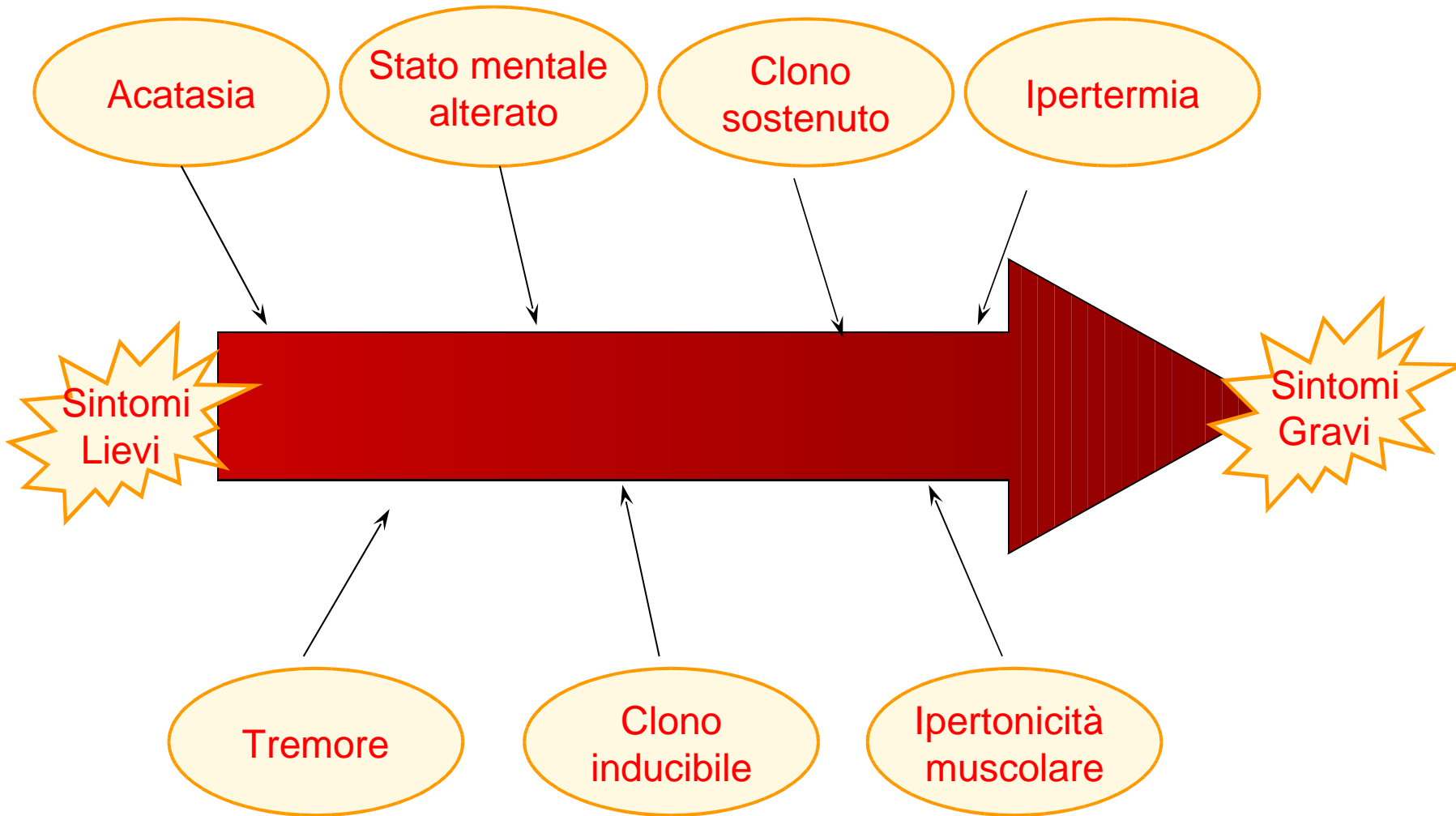
<b>Antiepilettici che riducono l'efficacia degli OC</b>	<b>Antiepilettici che non modificano gli OC</b>
Carbamezepina	Tiagabina
Fenobarbitale	Gabapeptina
Fenitoina	Felbamato
Ossicarbamezepina	Lamogitina
Topiramato	

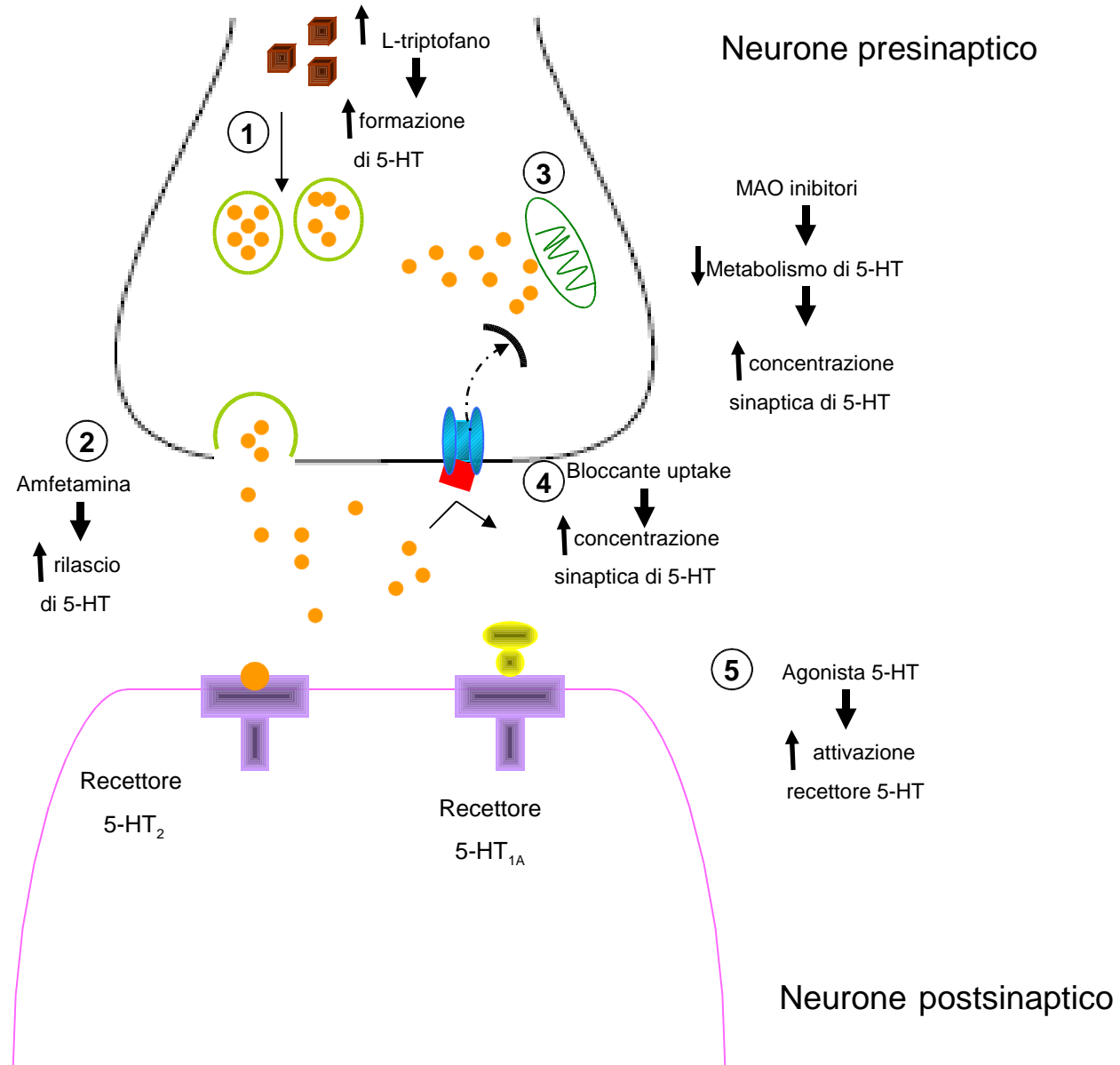
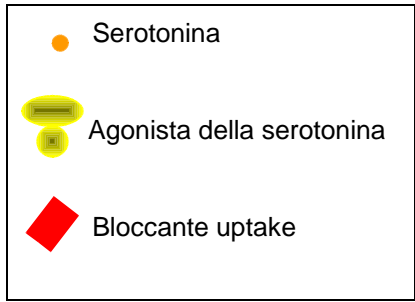
<b>Wafarin+</b> ciproxin, claritromicina, eritromicina, metronidazolo, cotrimossazolo	Maggior effetto anticoagulante	1 settimana	Scegliere antibiotici diversi
+ paracetamolo	Maggior effetto anticoagulate	Subito	Usare la dose più bassa possibile di paracetamolo
+ aspirina	Maggior effetto anticoagulate	Subito	Non più di 100 mg
NSAID	Maggior effetto anticoagulate		
Lovastatin + warfarin	Maggior effetto anticoagulante		

The background of the slide is a blurred photograph of a dirt path winding through a forest. The path is light brown and leads into the distance. The surrounding trees and foliage are out of focus, showing various shades of green and brown. The overall lighting is soft, suggesting a shaded forest environment. Overlaid on this background is the text 'Sindrome serotoninergica' in a bright yellow, bold, sans-serif font. The text is centered horizontally and vertically on the slide.

# Sindrome serotoninergica

## Sintomi sindrome serotoninergica





## **Molecole che possono indurre una sindrome serotoninergica**

Analgesici: fentanile, meperidina, pentazocina, tramadol

Antibiotici: linezolid, ritonavir

Anticonvulsivanti: valproato

Antiemetici: triptani

Antidepressivi: SSRI, SNRI, IMAO, triciclici, trazadone

Antiobesità: sibutramina

Antiparkinson: L-Dopa; selegilina

Ansiolitici: buspirone

Antitosse: destrometorfano

Rimedi botanici e supplementi alimentari: ginseng, Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), triptofano

Sostanze d'abuso: cocaina, amfetamine, ecstasy, LSD, semi di *Peganum harmala*

Stabilizzanti dell'umore: litio

Modificata da Boyer e Shannon, 2005

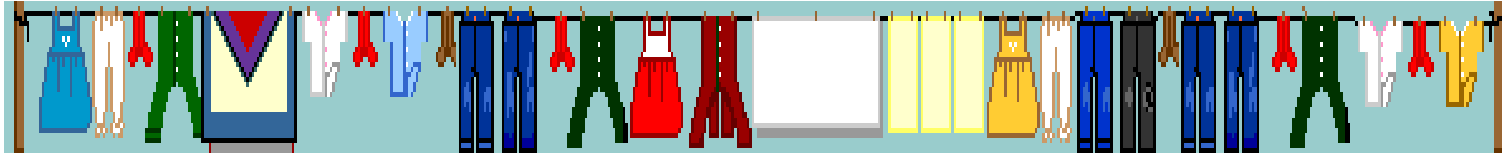
Associazione di farmaci che interferiscono a livelli differenti del sistema serotoninergico attivandolo possono aumentare il rischio della sindrome serotoninergica

<b>Elitriptan + derivati dell'ergot (sono INIBITORI DELLA CYP3A4)</b>	Sindrome serotoninergica	
<b>Triptani +SSRI SNRI</b>	Sindrome serotoninergica	Controindicati
<b>Sumatriptan ( MAO 80%), rizatriptan (relativamente resistente) zolmitriptan (MAO+ CYP1A2) + IMAO</b>	Sindrome serotoninergica	
<b>zolmitriptan + antifecondativi</b>	+ adrs	

<b>Triptani +triptofano</b>	Sindrome serotoninergica	Controindicati
<b>Triptani + erba di San Giovanni (di tipo farmacodinamico)</b>	+ adrs	



# Sindrome QT lungo



Le donne hanno un QT più lungo rispetto agli uomini ed hanno un rischio maggiore di sviluppare il torsade de pointes [Fukushige Tet al. Am J Cardiol 2002;89:395)

**ESSERE DONNA  
E' FATTORE DI RISCHIO  
DI SVILUPPARE  
UNA QT LUNGO SINDROME IATROGENA**

## Alcuni dei principali farmaci che prolungano il QT

antibiotics	anti-arrhythmics	antipsychotics	antifungals	antimalarials	anti-depressants
clarithromycin* azithromycin erythromycin* roxithromycin metronidazole moxifloxacin	quinidine* sotalol amiodarone disopyramide procainamide	risperidone fluphenazine droperidol haloperidol* thioridazine* pimozide* clozapine* olanzapine	fluconazole ketoconazole	mefloquine chloroquine	amitriptyline* imipramine* clomipramine dothiepin doxepin

†More comprehensive list at [www.torsades.org](http://www.torsades.org)

\*These are metabolised by major CYP-450 enzymes




NON SOLO  
FARMACI



TABACCO

Induce la *CYP1A2* riducendo i livelli plasmatici dei farmaci metabolizzati da questo enzima

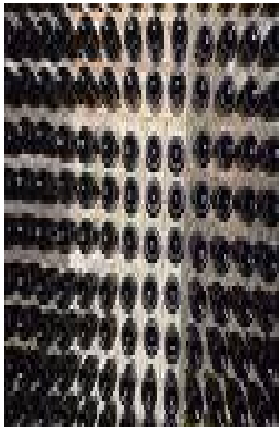


Farmacocinetiche

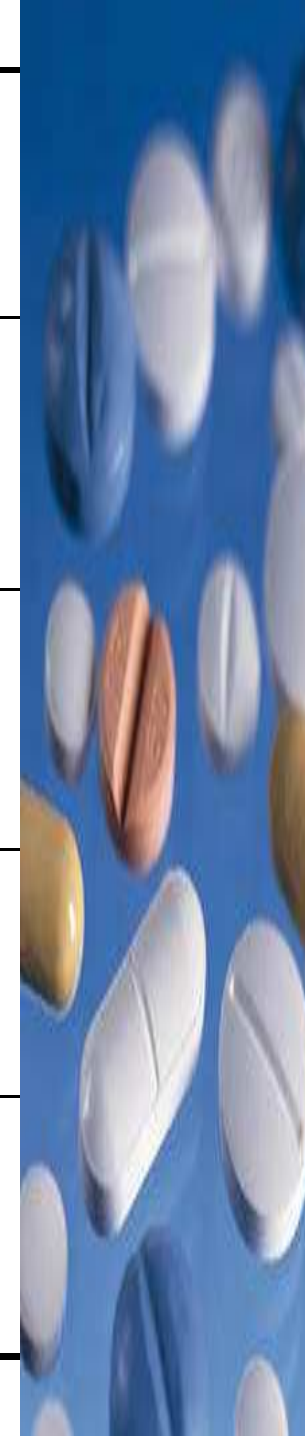
## **Etanolo**

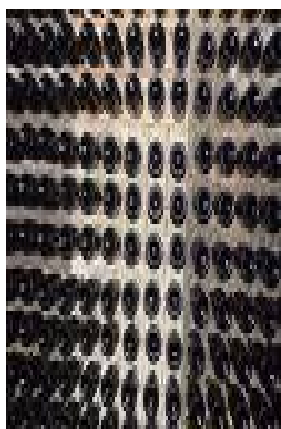
**Acutamente si può avere una inibizione del metabolismo**

**Negli alcosti si assiste ad un aumento del metabolismo**



Farmaco	Effetto
Anestetici (es: Diprivan, Ethrane, Fluothane)	Dose maggiore per l'anestesia Rischio maggior di tossicità epatica
Anticonvulsivanti (es: Dilantin)	Diminuita efficacia antiepilettica -aumento degli effetti collaterali
Anticonvulsivanti (benzodiazepine )	Aumento l'effetto delle benzodiazepine
Analgesici narcotici (morfina, codeina ecc )	-aumento della sedazione intensified sedation - aumento degli effetti collaterali





Farmaco	Effetto
Antiulcera (ex: Tagamet, Zantac)	Aumento dei livelli ematici, aumento degli effetti
FANS	<ul style="list-style-type: none"><li>-Aumento del sanguinamento gastrico</li><li>-Maggior probabilità di aumentare il consumo alcolico</li><li>-*paracetamolo aumento della tossicità epatica</li></ul>
Analgesici narcotici (morfina, codeine, Darvon, Demerol)	<ul style="list-style-type: none"><li>-aumento della sedazione</li><li>- aumento degli effetti collaterali</li></ul>

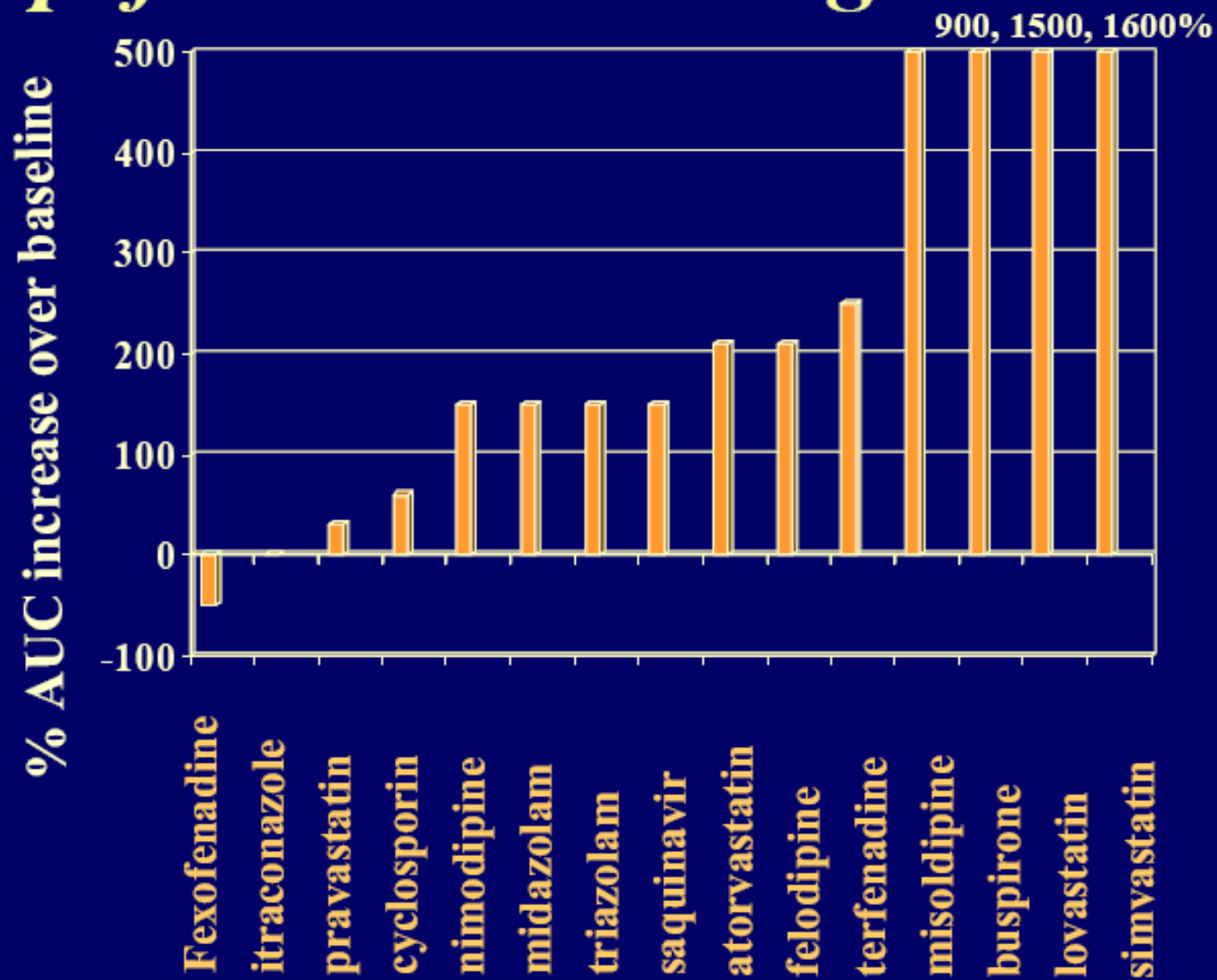


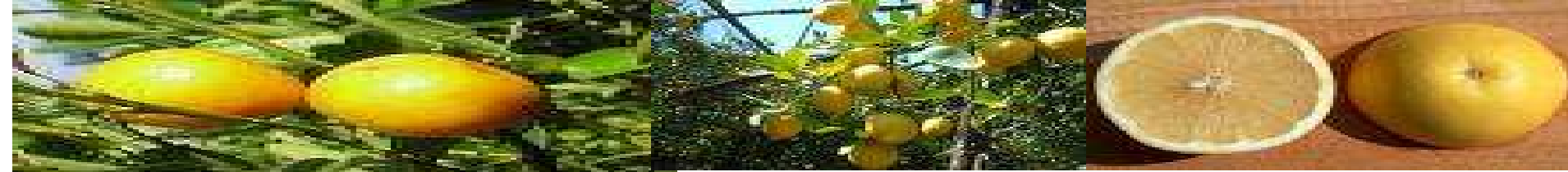
# Interactions with Citrus Fruit/Juices

Grape fruit juice

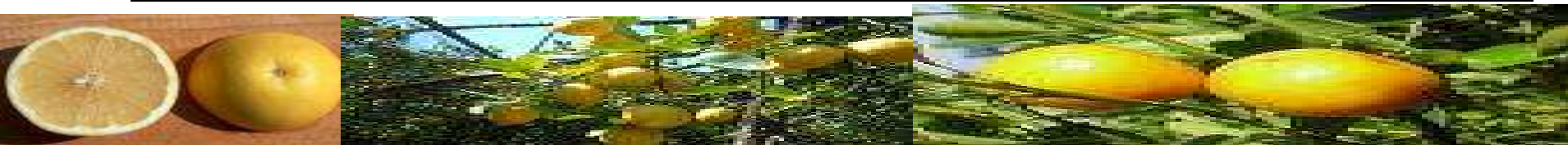


# Grapefruit Juice - Drug Interactions





Farmaci	Effetto
Antiaritmici (Amiodarone, disopiramide, chinidina)	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; dei livelli plasmatici di amiodarone :tossicità a livello della tiroide e/o dei polmoni, danni epatici, prolungamento dell'intervallo QT, disordini proaritmici e bradicardia .</li> <li>&gt; dei livelli plasmatici di chinidina e disopiramide può essere cardiottossico e indurre torsioni di punta</li> </ul>
Felodipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; dei livelli plasmatici: flushing, edema periferico, cefalea, tachicardia, ipotensione sintomatica e, in rari casi, infarto del miocardio</li> </ul>
Atorvastatina, lovastatina, simvastatina	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; dei livelli plasmatici: cefalea, disturbi gastrointestinali, infiammazione epatica e miopatie (per es. rabdomiolisi)</li> </ul>
Ciclosporina, tacrolimus	Nefrotossicità, epatotossicità ed incremento dell'effetto immunosoppressivo



# Other interactions with Cranberry Juice



September 2003, "Current Problems in Pharmacovigilance" by British Committee on Safety of Medicines

- patients taking warfarin *should limit or avoid* drinking cranberry juice

- five reports; one fatal-- involved a man whose INR >50 six weeks after starting cranberry juice

**Effect on CYP2C9?**



# Rimedi botanici

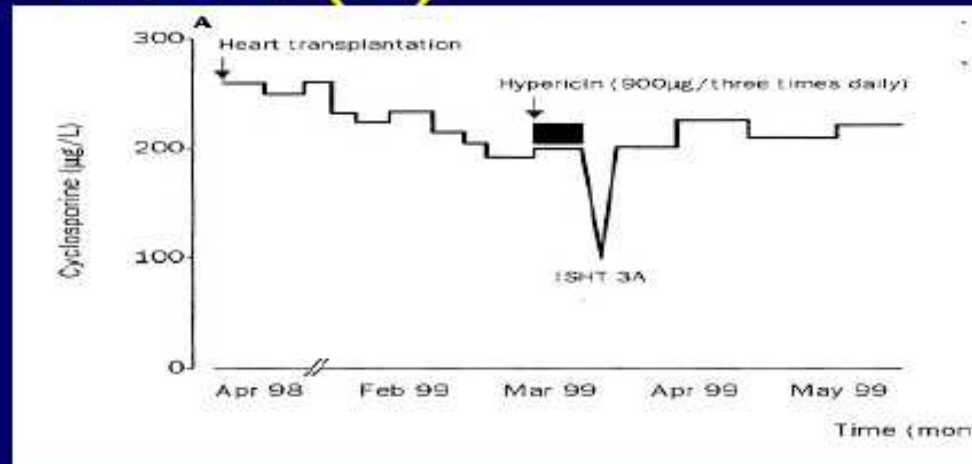
## ERBA DI SAN GIOVANNI O IPERICO

Interferisce con la  
CYP 3A inducendola

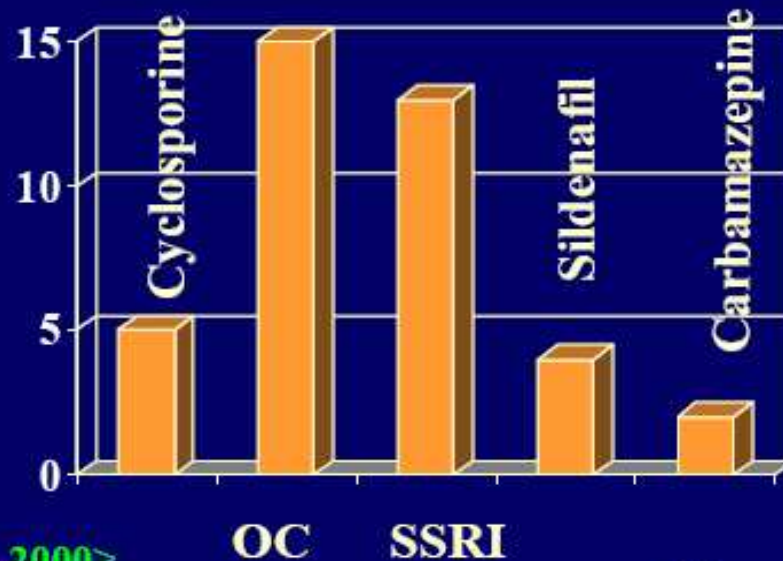


# St John's wort (2)

- Cases of rejection of heart transplant patients on St John's wort



- Up to 2001, FDA's Adverse Event Reporting System (AERS) in CDER indicated up to 39 case reports



<Ruschitzka F, et al, Lancet 355: 548-549, February 12, 2000>

<Chen M, Drug-Herb Interactions, Eds. Lam, Huang, Hall, Taylor & Francis, in press>

<b>Inibitori delle proteasi HIV</b> (indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	< ematici con possibile perdita dell'effetto HIV soppressivo	Misurare la carica del RNA del virus HIV e cessare di assumere l'Erba di San Giovanni
<b>Inibitori non nucleosidici della transcriptasi HIV</b> (efavirenz, nevirapina)	<livelli ematici con possibile perdita dell'effetto HIV soppressivo	Misurare la carica del RNA del virus HIV e cessare di assumere l'Erba di San Giovanni
<b>Warfarina</b>	< effetto anticoagulante e necessità di aumentare la dose di warfarina	Valutare l'INR e sospendere l'Erba di San Giovanni. Monitorare strettamente l'INR poiché può aumentare dopo la sospensione dell'Erba. E' possibile che sia necessario aggiustare la dose di warfarina
<b>Ciclosporina</b>	<livelli ematici con rischio di rigetto del trapianto	Valutare i livelli ematici di ciclosporina e sospendere l'Erba di San Giovanni. I livelli ematici di ciclosporina possono aumentare alla sospensione dell'Erba di San Giovanni. E' possibile che sia necessario aggiustare la dose di ciclosporina
<b>Contraccettivi orali</b>	< livelli ematici con il rischio di gravidanze non desiderate e comparsa di emorragie	Sospendere l'assunzione di Erba di San Giovanni

<b>Anticonvulsivanti</b> (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina)	Ridotti livelli ematici con il rischio di convulsioni	Valutare i livelli ematici dell'anticonvulsivante e sospendere l'Erba di San Giovanni. I livelli ematici dell'anticonvulsivante possono aumentare alla sospensione dell'Erba di San Giovanni. E' possibile che sia necessario aggiustare la dose dell'anticonvulsivante
<b>Digossina</b>	Ridotti livelli ematici e perdita del controllo del ritmo cardiaco o con insufficienza cardiaca	Valutare i livelli ematici di digossina e sospendere l'Erba di San Giovanni. I livelli ematici di digossina possono aumentare alla sospensione dell'Erba di San Giovanni. E' possibile che sia necessario aggiustare la dose di digossina
<b>Teofillina</b>	Ridotti livelli ematici e perdita del controllo dell'asma	Valutare i livelli ematici della teofillina e sospendere l'Erba di San Giovanni. I livelli ematici della teofillina possono aumentare alla sospensione dell'Erba di San Giovanni. E' possibile che sia necessario aggiustare la dose della teofillina
<b>Triptani</b> (sumatriptan, naratriptan, rizatriptan, zolmitriptan)	Aumentati effetti serotoninergici con aumentata incidenza di reazioni avverse	Sospendere l'assunzione di Erba di San Giovanni
<b>SSRI</b> (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)	Aumentati effetti serotoninergici con aumentata incidenza di reazioni avverse	Sospendere l'assunzione di Erba di San Giovanni

**Grazie per la vostra  
attenzione**

