



## Interaccions entre antiretrovirals i altres medicaments

**Àngels Andreu**  
**Xavier Bonafont**

Servei de Farmàcia. Hospital Germans Trias i Pujol  
Badalona

### Resum

Els pacients infectats pel VIH tractats amb antiretrovirals (ARV) poden presentar sovint interaccions amb altres medicaments. Els inhibidors de la proteasa (IP), principalment el ritonavir, redueixen el metabolisme de diversos medicaments com les estatines (simvastatina en particular), les benzodiazepines (per exemple midazolam) i els inhibidors de la fosfodiesterasa (per exemple sildenafil). Poden aparèixer interaccions molt greus quan s'associen inhibidors de la proteasa amb els immunosupressors (per exemple ciclosporina, tacròlimus), els antiarítmics (amiodarona i altres) i els derivats de l'ergotamina. Hi ha medicaments que poden alterar l'absorció i el metabolisme dels ARV, com els inhibidors de la bomba de protons, que redueixen els nivells de l'atazanavir, o la rifampicina, que augmenta el metabolisme d'alguns inhibidors de la proteasa i dels inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINAN). En aquest treball es revisen les interaccions dels medicaments antiretrovirals amb altres medicaments i es recomanen alternatives.

**Paraules clau: medicaments antiretrovirals, interaccions, pacient infectat pel VIH**

### Introducció

A Catalunya, des de l'inici de l'epidèmia, el 1981, fins al desembre de 2004, s'han notificat 15.558 casos de sida. Durant aquest període de temps, s'ha vist que, amb la introducció del tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) a finals de 1996, la incidència de sida ha disminuït un 78,5% i que aquest descens és més important durant el període 1996-1998. Pel que fa a la notificació de nous diagnòstics d'infecció pel VIH a Catalunya, des de la seva posada en marxa l'any 2001 fins a 2005 s'han notificat un total de 2.793 infeccions. La via de transmissió més freqüent entre els nous diagnòstics d'infecció pel VIH és la via

heterosexual (47%), seguida de la via homosexual (29%) i, finalment, dels usuaris de drogues per via parenteral (18%).<sup>1,2</sup>

La introducció del TARGA ha convertit en crònica aquesta malaltia i, com s'ha dit anteriorment, ha reduït dràsticament la seva morbiditat i mortalitat. A més, la investigació farmacològica ha permès l'ús de medicaments ARV cada vegada més segurs, que permeten la simplificació del tractament. Tanmateix, un dels problemes relacionats amb la medicació que poden patir els malalts que prenen ARV són les interaccions amb altres medicaments. El risc d'interaccions en aquests pacients és alt, atès que la majoria d'ARV presenten un efecte remarcable sobre el sistema enzimàtic del citocrom P450 (CYP). **La probabilitat de patir interaccions augmenta amb el nombre de medicaments presos i pot afectar més del 50% de pacients tractats amb ARV.**<sup>3,4</sup>

Si bé normalment els pacients amb VIH estan controlats per metges experimentats en aquesta malaltia, també poden rebre atenció mèdica en diversos àmbits on s'afegeixin altres fàrmacs al tractament amb ARV que possibilitin l'aparició d'interaccions. A més, el risc és més alt si tenim en compte que alguns medicaments sense recepta o certes plantes medicinals també poden interaccionar. Justament, l'objectiu d'aquesta revisió és destacar els medicaments perillosos i descriure les alternatives segures pel que fa a les interaccions amb els medicaments ARV. No es tractaran les interaccions amb els ARV entre si.

### Medicaments antiretrovirals

En general, les interaccions poden ser **farmacodinàmiques o farmacocinètiques**. Les farmacodinàmiques alteren la resposta farmacològica al medicament de tres formes possibles: additiva, sinèrgica o antagonista.<sup>5</sup> Aquest tipus d'interaccions no modifiquen necessàriament les concentracions de medicaments als fluids tissulars. Algunes contraindiquen l'associació de diversos ARV amb altres grups farmacològics, com ara la ribavirina amb didanosina, mentre que d'altres tenen caràcter beneficiós, com la interacció del micofenolat amb abacavir i tenofovir.<sup>6</sup>

Les interaccions farmacocinètiques poden alterar l'absorció, la distribució, el metabolisme o l'excreció dels fàrmacs. L'absorció de fàrmacs es pot veure alterada per canvis en el pH gàstric. Pel que fa als antiretrovirals, aquest és el cas de la contraindicació d'ús de l'atazanavir amb els inhibidors de la bomba de protons<sup>7</sup> perquè un pH gàstric alt fa disminuir l'absorció de l'ARV.<sup>8</sup> Els estudis realitzats fins ara per avaluar aquesta interacció es limiten a pocs casos<sup>9</sup> i de vegades són contradictoris.<sup>10</sup> Les interaccions farmacocinètiques més importants són les metabòliques mediatas pel CYP, principalment per la isoforma 3A4, enzim que metabolitza els inhibidors de la proteasa i els ITINAN, i que es troba bàsicament al fetge i l'intestí. També poden estar involucrats els isoenzims 2C9 i 2D6.

**Podem classificar els fàrmacs en funció de si són substrats, inhibidors o inductors del CYP.** Els substrats són metabolitzats pel sistema enzimàtic i la seva concentració es pot veure alterada per la presència d'altres substàncies.

**Els inhibidors** competeixen amb el substrat pel mateix lloc de l'enzim; aquesta inhibició es produeix de forma immediata i té com a resultat l'increment de les concentracions plasmàtiques dels substrats i de la seva toxicitat. Entre els fàrmacs antiretrovirals, l'inhibidor més potent és el ritonavir<sup>3,11</sup> i la gradació de potència inhibidora és ritonavir +/- lopinavir >> indinavir = nelfinavir = amprenavir >> saquinavir >> lopinavir. En el tractament continuat, l'efecte inhibidor màxim s'assoleix un cop transcorregudes cinc semivides del fàrmac inhibidor. És important ressaltar la potència d'inhibició enzimàtica dels IP, atès que en alguns casos pot estar contraindicat l'inhibidor més potent, mentre que un IP poc potent, com el saquinavir, podria utilitzar-se amb precaució, monitorant el pacient.

**Els inductors** del CYP augmenten el metabolisme hepàtic dels substrats i produeixen nivells plasmàtics subterapèutics, amb el fracàs clínic consegüent i la producció de resistències virals. La inducció enzimàtica és un procés més lent que la inhibició i pot requerir dies o setmanes, atès que s'ha de sintetitzar més enzim. Com que els IP són substrats del CYP, poden veure disminuïdes les seves concentracions plasmàtiques quan es combinen amb inductors enzimàtics com les rifampicines, antiepilèptics com la fenitoïna, fenobarbital o carbamazepina, i també si es combinessin amb ARV inductors enzimàtics com nevirapina o efavirenz.

També s'ha de tenir en compte el paper de la **glicoproteïna P**, una proteïna transportadora que s'expressa principalment als enteròcits de la membrana intestinal i activa la sortida de fàrmacs de les cèl·lules intestinals. La inducció o inhibició de la glicoproteïna P pot afectar el grau d'absorció del fàrmac a la llum intestinal. Alguns IP són inhibidors de la glicoproteïna P, i el més potent és el ritonavir. En canvi, el tipranavir es comporta com a substrat, inhibidor dèbil i potent inductor de la glicoproteïna P.<sup>12</sup>

A la taula 1 podem veure els antiretrovirals disponibles a Espanya (fins a juliol de 2006) classificats per grups. En destaquen els possibles mecanismes per produir interaccions farmacològiques.

### Medicació concomitant

A la taula 2 es descriuen les interaccions dels ARV amb altres medicaments, classificats per grups farmacològics, i a continuació es comenten les interaccions més importants i les possibles alternatives.

**Taula 1. Medicaments antiretrovirals disponibles a espanya.**

FAMÍLIA ANTIRETROVIRAL	ESPECIALITAT FARMACÈUTICA	INTERACCIONS
<b>Inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs de nucleòsids (ITIAN)</b>		
<b>NUCLEÒTIDS:</b> Tenofovir (TDF)	Viread®	Interaccions farmacocinètiques a nivell del CYP poc importants.
<b>NUCLEÒSIDS:</b> Abacavir (ABC) Didanosina (ddI) Emtricitabina (FTC) Estavudina (d4T) Lamivudina (3TC) Zalcitabina (ddC) Zidovudina (ZDV o AZT) Lamivudina+ZDV Lamivudina+abacavir Lamivudina+abacavir+ZDV Tenofovir+emtricitabina	Ziagen® Videx® Emtriva® Zerit® Epivir® Hivid® Retrovir® Combivir® Kivexa® Trizivir® Truvada®	Destaquen les interaccions farmacodinàmiques per competició en la fosforilació (activació) intracel·lular, entre principis actius de la mateixa família (AZT+ddI i 3TC+ddC) i altres fàrmacs (ribavirina i hidroxiurea).
<b>Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsids (ITINAN)</b>		
Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP)	Sustiva® Viramune®	Interaccions farmacocinètiques per efecte inductor del CYP.
<b>Inhibidors de la proteasa (IP)</b>		
Amprenavir (APV) Atazanavir (ATV) Fosamprenavir (FAPV) Indinavir (IDV) Nelfinavir (NFV) Ritonavir (RTV) Saquinavir (SQV)	Agenerase® Reyataz® Telzir® Crixivan® Viracept® Norvir®	Interaccions farmacocinètiques molt importants a causa de l'efecte inhibidor del CYP.
Tipranavir (TPV) Lopinavir+ritonavir (LPV/r)	Fortovase® (c. dures) Invirase® (c. toves) Aptivus® Kaletra®	Efecte inhibidor de l'acció de la glicoproteïna P (ritonavir).
<b>Inhibidors de la fusió</b> Enfuvirtida (T20)	Fuzeon®	No s'esperen interaccions farmacocinètiques importants a nivell del CYP.

**Taula 2.**

GRUP TERAPÈUTIC	FÀRMAC	FÀRMAC ANTIRETROVIRAL	CONTRAINDICACIÓ	ALTERNATIVA (A)
Agents per a la disfunció erèctil	Sildenafil	(F)APV,DLV, IDV,NFV,SQV		Monitoritzar toxicitat sildenafil, iniciar amb 25 mg/24 h
Agents per a la disfunció erèctil	Sildenafil	RTV,LPV/r,ATV,TPV		Monitoritzar toxicitat sildenafil, màxim 25 mg/48 h
Agents per a la disfunció erèctil	Tadalafil	IP's DLV		Monitoritzar toxicitat tadalafil, max 10 mg/ 72 h A: Sildenafil 25 mg / 48 h
Agents per a la disfunció erèctil	Vardenafil	(F)APV,ATV,DLV, IDV,NFV,SQV,TPV		No excedir dosi de 2.5 mg /24 h A: sildenafil
Agents per a la disfunció erèctil	Vardenafil	RTV,LPV/r		Monitoritzar toxicitat de vardenafil. Dosi inicial 2,5 mg . No excedir de 2.5 mg/ 72 h .A: sildenafil
Alcohol	Alcohol	ABC,DDI,DDC		Monitoritzar toxicitat ABC,DDI,DDC
Aliments	Suc d'aranja	IDV,SQV		Separar l' administració 2 h
Altres fàrmacs	Interferon alfa y beta	ZDV		Monitoritzar toxicitat hepàtica
Altres fàrmacs	Ribavirina	DDI	Contraindicat	
Analgesics	Naproxèn	ZDV		Monitoritzar concentracions de ZDV en tractament prolongat
Analgesics	Piroxicam	RTV	Contraindicat	A: Diclofenac,ibuprofè
Analgesics opioides	Alfentanil	IP's INNTI		Usar amb precaució
Analgesics opioides	Buprenorfina	IP's INNTI		Monitoritzar signes de privació opiacia
Analgesics opioides	Dextropropoxifè	RTV	Contraindicat	
Analgesics opioides	Fentanil	RTV,LPV/r		Iniciar amb dosi baixes de fentanil,monitoritzar toxicitat
Analgesics opioides	Meperidina	RTV	Contraindicat	Morfina
Analgesics opioides	Meperidina	(F)APV,DLV, IDV,NFV,SQV,LPV/r		Monitoritzar toxicitat de meperidina
Analgesics opioides	Metadona	ATV		Monitoritzar toxicitat de metadona
Analgesics opioides	Metadona	Resta IP's EFV		Monitoritzar eficacia metadona
Analgesics opioides	Metadona	ZDV		Monitoritzar toxicitat zidovudina
Analgesics opioides	Metadona	DDI		Monitoritzar eficacia DDI
Analgesics opioides	Morfina	RTV,NFV		Monitoritzar eficacia morfina
Analgesics opioides	Tramadol	IP's EFV		Usar amb precaució
Ansiolitics	Alprazolam	IP's DLV	Contraindicat	A: Temazepam , Lorazepam
Ansiolitics	Clorazepat dipotassic	Ritonavir	Contraindicat	
Ansiolitics	Clorazepat dipotassic	resta IP's		Monitoritzar toxicitat clorazepat . A : temazepam o lorazepam
Ansiolitics	Clordiazepoxid	RTV,ATV		A. : temazepam o lorazepam
Ansiolitics	Midazolam	IP's DLV , EFV	Contraindicat	Temazepam , Lorazepam
Ansiolitics	Triazolam	IP's DLV , EFV	Contraindicat	Temazepam , Lorazepam
Ansiolitics	Diazepam	RTV	Contraindicat	Alternativa : Temazepam, lorazepam
Ansiolitics	Diazepam	resta IP's ,EFV		Monitoritzar eficacia i toxicitat diazepam . Alternativa : Temazepam, lorazepam
Ansiolitics	Flurazepam	IP's	Contraindicat	A. Temazepam , lorazepam
Ansiolitics	Midazolam	IP's EFV,DEL	Contraindicat	A: temazepam lorazepam . En cas de sedació quirúrgica usar midazolam en dosi unica
Ansiolitics	Prazepam	RTV		A: Temazepam , lorazepam
Antiàcids	Algeldrat	IP's DLV		Separar l' administració 2 h
Antiarrítmics	Amiodarona	NFV,RTV,TPV	Contraindicat	Resta IP, EFV,NVP monitoritzar
Antiarrítmics	Flecainida	LPV/r,RTV,TPV	Contraindicat	Altres IP
Antiarrítmics	Propafenona	LPV/r,RTV,TPV		
Antiarrítmics	Quinidina	IDV,RTV,TPV		
Antiarrítmics	Amiodarona	NFV,RTV,TPV	Contraindicat	
Antiarrítmics	Amiodarona	resta IP's		Monitoritzar
Antiarrítmics	Flecainida	RTV,LPV/r,TPV	Contraindicat	Usar altres IP
Antiarrítmics	Flecainida	LPV/r,RTV,TPV	Contraindicat	Altres IP
Antiarrítmics	Lidocaina ( sistèmica)	IP's		Monitoritzar toxicitat lidocaina
Antiarrítmics	Lidocaina ( sistèmica)	EFV		Monitoritzar eficacia / toxicitat lidocaina
Antiarrítmics	Lidocaina ( sistèmica)	NVP		Monitoritzar eficacia LID
Antiarrítmics	Mexiletina	IP's		Monitoritzar toxicitat mexiletina
Antiarrítmics	Propafenona	RTV, TPV	Contraindicat	A: Altres IP
Antiarrítmics	Propafenona	Resta IP's		Monitoritzar toxicitat propafenona
Antiarrítmics	Quinidina	ATV, RTV,NFV,TPV	Contraindicat	A: Indinavir
Antiarrítmics	Quinidina	Altres IP's		Monitoritzar toxicitat quinidina A: Indinavir
Antiarrítmics	Quinidina	EFV		Monitoritzar toxicitat i eficacia quinidina
Antiarrítmics	Quinidina	NVP		Monitoritzar eficacia quinidina
Antiasmatics	Budesonida	RTV,LPV/r,TPV		Monitoritzar toxicitat budesonida
Antiasmatics	Teofil.lina	RTV		Monitoritzar nivells teofil.lina
Antiinfecciosos	Claritromicina	IP's ,DEL		Monitoritzar toxicitat claritromicina A: azitromicina
Antibiotics	Claritromicina	EFV,NVP		Considerar azitromicina com alternativa
Antibiotics	Eritromicina	IP's ,DEL		Monitoritzar toxicitat eritromicina i antiretrovirals
Anticoagulants	Acenocumarol	RTV		Monitoritzar toxicitat acenocumarol
Anticoagulants	Acenocumarol	TPV		Monitoritzar INR estretament
Anticoagulants	Acenocumarol	resta IP's , DEL		Monitoritzar toxicitat acenocumarol
Anticoagulants	Warfarina	RTV,EFV, NVP,		Monitoritzar eficacia warfarina
Anticoagulants	Warfarina	resta IP's , DEL		Monitoritzar toxicitat warfarina
Anticonceptius orals	Etinil estradiol / noretindrona	EFV,		Recomenar usar metode anticonceptiu alternatiu
Anticonceptius orals	Etinil estradiol / noretindrona	(F)APV,ATV,DLV,LPV/r,NFV,EFV,NVP,RTV		Usar un altre metode anticonceptiu
Antidepressius	Trazodona	RTV		Disminuir dosi de trazodona
Antidepressius	Citalopram	IP's		Monitoritzar toxicitat. Considerar reducció inicial de dosi
Antidepressius	Citalopram	NVP, EFV		Monitoritzar toxicitat CIT
Antidepressius	Duloxetina	RTV		Monitoritzar toxicitat duloxetina
Antidepressius	Fluoxetina	RTV		Dosi màxima ritonavir 100 mg/ 12 h . A: Citalopram , escitalopram paroxetina
Antidepressius	Nefazodona	RTV,ATV		Monitoritzar toxicitat nefazodona. A: fluoxetina , fluvoxamina, citalopram
Antidepressius	Paroxetina	RTV	Contraindicat	Usar altres IP A: fluoxetina , fluvoxamina, citalopram:
Antidepressius	Sertralina	IP's		Monitoritzar toxicitat A: Fluoxetina, fluvoxamina, citalopram
Antidepressius	Sertralina	NVP		Monitoritzar eficacia sertralina
Antidepressius	Sertralina	EFV		Monitoritzar eficacia/ toxicitat sertralina
Antidepressius	Trazodona	IP's		Monitoritzar toxicitat A: Fluoxetina, fluvoxamina, citalopram
Antidepressius	Trazodona	NVP, EFV		Monitoritzar eficacia , toxicitat trazodona
Antidepressius	Venlafaxina	IP's , EFV,DEL		Monitoritzar toxicitat venlafaxina A: fluoxetina, fluvoxamina, citalopram
Antidepressius triciclics	Clomipramina	EFV		Monitoritzar eficacia toxicitat clomipramina
Antidepressius triciclics	Clomipramina	NVP		Monitoritzar eficacia clomipramina
Antidepressius triciclics	Amitriptilina	IP's DLV		Valorar reducció inicial dosi amitriptilina
Antidepressius triciclics	Desipramina	RTV,TPV		Considerar reducció de dosi de desipramina . A: Fluoxetina, fluvoxamina , escitalopram
Antidepressius triciclics	Imipramina	IP's ,DLV		Monitoritzar toxicitat. Considerar reducció inicial de dosi
Antidepressius triciclics	Imipramina	EFV		A: Fluoxetina, fluvoxamina, (es)citalopram
Antidepressius triciclics	Imipramina	NVP		Monitoritzar eficacia/ toxicitat IMI
Antidepressius triciclics	Maprotilina	RTV,LPV/r		Monitoritzar eficacia IMI
Antidepressius triciclics	Maprotilina			Monitoritzar toxicitat maprotilina . A: fluoxetina , fluvoxamina, citalopram
Antidepressius triciclics	Nortriptilina	(F)APV,RTV,LPV/r		Monitoritzar toxicitat nortriptilina , considerar reducció de dosis A: fluoxetina , fluvoxamina, citalopram
Antidiabètics orals	Metformina	RTV		Monitoritzar toxicitat metformina
Antidiabètics orals	Sulfonilurees	DEL, EFV,RTV,LPV/r		Monitoritzar toxicitat antidiabètics
Antiemètics	Domperidona	RTV		Monitoritzar toxicitat Domperidona . A: metoclopramida
Antiepileptics	Ac.valproic	ZDV,DDI,DDC		Monitoritzar toxicitat antiretrovirals
Antiepileptics	Ac.valproic	RTV		Monitoritzar toxicitat antiretrovirals
Antiepileptics	Carbamazepina	IDV	Contraindicat	Monitoritzar eficacia ac.valproic
Antiepileptics	Carbamazepina	resta IP's INNTI		Usar amb precaució Considerar ac valproic o levitracetam
Antiepileptics	Clonazepam	IP's		Monitoritzar toxicitat clonazepam . A : temazepam o lorazepam

Antiepileptics	Clonazepam	EFV		Monitoritzar eficàcia i toxicitat Clonazepam A.: temazepam o loracepam
Antiepileptics	Clonazepam	NVP		Monitoritzar eficàcia Clonazepam
Antiepileptics	Fenitoïna	IP's , EFV		Monitoritzar eficàcia i toxicitat dels 2 fàrmacs . A: Ac valproic, lamotrigina , gabapentina , vigabatrina ,levatiracetam
Antifúngics	Ketoconazol	LPV/r, RTV, TPV/ r , FPV/r		Reduir dosi de ketoconazol , alternativa Fluconazol
Antifúngics	Fluconazol	EFV,NVP		Monitoritzar hepatotoxicitat
Antifúngics	Fluconazol	TPV		Monitoritzar toxicitat dels 2 fàrmacs . Dosi màxima dia fluconazol 200 mg
Antifúngics	Ketoconazol	IDV		Disminuir la dosi indinavir a 600 mg / 8 h . A: Fluconazol
Antifúngics	Itraconazol	IP's DEL		Dosis màxima diària antifúngic 200 mg . Monitoritzar toxicitat ambd's fàrmacs . A: fluconazol
Antifúngics	Ketoconazol	DDI		Administrar ketoconazol 2 h abans
Antifúngics	Ketoconazol	IP's ,EFV		Dosis màxima diària antifúngic 200 mg . Monitoritzar toxicitat ambd's fàrmacs . A: fluconazol
Antifúngics	Ketoconazol	NVP	Contraindicat	Alternativa : fluconazol
Antifúngics	Voriconazol	IP's DEL,EFV	Contraindicat	
Antigotosos	Colxicina	IP's		Iniciar amb dosis màximes de Colxicina de 0,5 mg dia
Antihistaminics	Terfenadina	IP's ,DEL, EFV		Loratadina ,Cetiricina ,desloratadina
Antihistaminics	Loratadina	ATV,RTV,TPV		Monitoritzar toxicitat loratadina
Antihistaminics	Mizolastina	RTV		Monitoritzar toxicitat antihistaminic . A: cetirizina
Antihistaminics	Rupatadina	IP's	Contraindicat	
Antihistaminics	Rupatadina	DEL,EFV	Contraindicat	
Antihistaminics	Terfenadina	IP's , DEL ,EFV	Contraindicat	A: Cetirizina, desloratadina, loratadina
Antiinfeciosos	Cotrimoxazol	TPV		
Antibiotics	Eritromicina	TPV,LPV/ r		
Antiinfeciosos	Metronidazol	TPV,LPV/ r , APV		
Antiinfeciosos	Metronidazol	RTV	Contraindicat	
Antiinfeciosos	Metronidazol	(F)APV,LPV/r,TPV	Contraindicat	Monitoritzat toxicitat metronidazol, evitar FAPV i LPV/r pel seu contingut en alcohol . A: Usar càpsules
Antiinfeciosos	Metronidazol	ATV,DEL,IDV,NFV , SQV	Contraindicat	Monitoritzar toxicitat metronidazol
Antiinfeciosos	Metronidazol	DDC	Contraindicat	
Antimalarics	Cloroquina	RTV		Monitoritzar toxicitat cloroquina
Antimalarics	Halofantrina	IP's	Contraindicat	
Antimalarics	Halofantrina	NVP, EFV		Monitoritzar eficàcia i toxicitat , pot requerir reducció de dosi
Antimalarics	Lumefantrina	IP's	Contraindicat	
Antimalarics	Lumefantrina	NVP,EFV		Monitoritzar toxicitat i eficàcia de lumefantrina , pot requerir reducció de dosis
Antimalarics	Quinina	IP's DEL, EFV		Monitoritzar toxicitat quinina , Pot requerir reducció de dosi
Antimigranyosos	Ergotamina	IP's , DLV , EFV	Contraindicat	Considerar paracetamol, sumatriptan
Antimigranyosos	Naratripta	ATV	Contraindicat	Monitoritzar toxicitat naratripta A: sumatripta
Antineoplàsics	Ciclofosfamida	IP's		Monitoritzar eficàcia ciclofosfamida
Antineoplàsics	Doxorubicina	IP's DEL	Contraindicat	Monitoritzar toxicitat doxorubicina
Antineoplàsics	Doxorubicina	DDC, D4T		
Antineoplàsics	Doxorubicina	ZDV		Monitoritzar toxicitat hematològica
Antineoplàsics	Irinotecan	ATV	Contraindicat	Precaució amb altres IP
Antipsicòtics	Aripiprazol	RTV		Començar amb el 50% de la dosi d'aripiprazol
Antipsicòtics	Clorpromacina	IP's		Monitoritzar toxicitat Clorpromacina
Antipsicòtics	Clozapina	RTV	Contraindicat	Monitoritzar eficàcia i toxicitat clozapina
Antipsicòtics	Clozapina	ATV		Monitoritzar toxicitat clozapina
Antipsicòtics	Haloperidol	IP's EFV		Monitoritzar toxicitat haloperidol
Antipsicòtics	Haloperidol	NVP		Monitoritzar toxicitat haloperidol
Antipsicòtics	Perfenacina	RTV		Monitoritzar toxicitat perfenacina
Antipsicòtics	Pimozida	IP's DEL, EFV	Contraindicat	
Antipsicòtics	Quetiapina	RTV	Contraindicat	
Antipsicòtics	Risperidona	ATV,RTV,LPV/r,TPV		Monitoritzar toxicitat risperidona
Antipsicòtics	Olanzapina	RTV		Monitoritzar eficàcia olanzapina
Antituberculosos	Rifabutina	(F)APV/r,ATV,IDV/r,LPV/r,RTV,TPV		Reduir dosi de rifabutina a 150 mg 3 cops per setmana
Antituberculosos	Rifabutina	NFV		Reduir dosi de rifabutina a 150 mg /dia
Antituberculosos	Rifabutina	IDV		incrementar Nelfinavir a 1000 mg / 8 h
Antituberculosos	Rifabutina	SQV	Contraindicat	Reduir dosi de rifabutina a 150 mg /dia
Antituberculosos	Rifabutina	DEL,	Contraindicat	incrementar Indinavir a 1000 mg / 8 h
Antituberculosos	Rifabutina	EFV	Contraindicat	
Antiulcerosos	Cimetidina	F(APV),TPV		Incrementar les dosi de Rifabutina a 450-600 mg / dia
Antiulcerosos	Cimetidina	DDI		Monitoritzar eficàcia ARV
Antiulcerosos	Esomeprazol	IDV; DEL,(F)APV , TPV		Administrar 2 h després de cimetidina
Antiulcerosos	Esomeprazol	ATV	Contraindicat	Monitoritzar eficàcia A:SQV, LPV
Antiulcerosos	Famotidina	ATV/ r		Antihistaminic H2 , si s'emplea ranitidina separar els 2 medicaments 12 h emprant una dosi única de ranitidina
Antiulcerosos	Lansoprazol	DLV,IDV,(F)APV,TPV		Monitoritzar eficàcia i concentracions de ATV
Antiulcerosos	Lansoprazol	ATV	Contraindicat	Monitoritzar toxicitat antiretrovirals
Antiulcerosos	Nizatidina	ATV,(F)APV , TPV		A: Canviar d'IP, o usar un antihistaminic H 2
Antiulcerosos	Omeprazol	(F)APV, DLV,IDV,TPV		Monitoritzar toxicitat IP
Antiulcerosos	Omeprazol	ATV	Contraindicat	Monitoritzar eficàcia antiretrovirals
Antiulcerosos	Pantoprazol	(F)APV, DLV,IDV,TPV		Usar un altre IP o be passar a antihistaminic H 2
Antiulcerosos	Pantoprazol	ATV	Contraindicat	Monitoritzar toxicitat antiretrovirals
Antiulcerosos	Rabeprazol	ATV	Contraindicat	Usar un altre IP o be passar a antihistaminic H 2, en dosi única separant els 2 fàrmacs 12 h
Antiulcerosos	Rabeprazol	(F)APV, TPV		Usar un altre IP o be passar a antihistaminic H 2 en dosi única separant els 2 fàrmacs
Antiulcerosos	Ranitidina	(F)APV,TPV		Monitoritzar toxicitat antiretrovirals
Antiulcerosos	Ranitidina	ATV		Monitoritzar eficàcia antiretrovirals
Beta bloquejants	Metoprolol	RTV, LPV/ r , ATV		Usar ranitidina en dosi única de 300 mg / dia separant els 2 fàrmacs 12 h
Beta bloquejants	Propranolol	RTV, LPV/r,ATV		Monitoritzar toxicitat metoprolol
Beta bloquejants	Propranolol	DDI		Monitoritzar toxicitat propranolol
Bloquejants alfa adrenèrgics	Alfuzosina	LPV/r ,RTV	Contraindicat	Separar 2 h les preses
Bloquejants canals calci	Bepidil	ATV;(F)APV,RTV,LPV/r,TPV	Contraindicat	Tamsulosina o doxazosina
Bloquejants canals calci	Diltiazem	IP's		
Bloquejants canals calci	Diltiazem	EFV,NVP		Iniciar a meitat de dosi de diltiazem
Bloquejants canals calci	Nifedipina	IP's,DEL		Monitoritzar toxicitat diltiazem
Bloquejants canals calci	Nifedipina	EFV		Monitoritzar toxicitat nifedipina
Bloquejants canals calci	Nifedipina	NVP		Monitoritzar toxicitat nifedipina
Bloquejants canals calci	Nimodipina	IP's,DEL		Monitoritzar toxicitat nimodipina
Bloquejants canals calci	Nisoldipina	IP's,DEL		Monitoritzar toxicitat nisoldipina
Bloquejants canals calci	Nitrendipina	IP's,DEL		Monitoritzar toxicitat nitrendipina
Bloquejants canals calci	Verapamil	IP's,DEL		Monitoritzar toxicitat verapamil
Corticosteroides	Fluticasona	RTV,LPV/r		Beclometasona
Deshabitants tabaquics	Bupropiòn	RTV	Contraindicat	
Deshabitants tabaquics	Bupropiòn	Resta IP's DEL,EFV		Monitoritzar toxicitat bupropiòn
Digitalics	Digoxina	DDI		Separar 2 h les preses

Digitalics	Digoxina	RTV,LPV/r		Monitoritzar toxicitat digoxina
Diuretics	Epleronona	NFV,LPV/R,SQV	Contraindicat	
Fàrmacs antiadenoma prostàtic	Dutasterida	RTV, LPV/ r		Monitoritzar toxicitat dutasterida
Fàrmacs contra l'Alzheimer	Galantamina	RTV		Monitoritzar toxicitat galantamina
Fàrmacs usats en dependència alcohòlica	Disulfiram	RTV,TPV	Si ( en solució )	Les càpsules de RTV i TPV i la solució oral de ritonavir contenen alcohol
Gastrointestinal	Loperamida	TPV		Monitoritzar eficàcia TPV
Gastrointestinal	Cisaprida	IP's , DLV, EFV	Contraindicat	Domperidona, metoclopramida
Hipnòtics	Zolpidem	IP's ,DEL		Monitoritzar toxicitat Zolpidem
Hipnòtics	Zolpidem	EFV		Monitoritzar eficàcia / toxicitat zolpidem
Hipoglucemiant	Repaglinida	RTV, LPV/ r	Contraindicat	
Hipolipemiant	Atorvastatina	IP's	Contraindicat	Pravastatina
Hipolipemiant	Atorvastatina	EFV, NVP		Pot reduir nivell de simvastatina , pot caldre increment de dosi i monitorització A: Pravastatina
Hipolipemiant	Fluvastatina	IP's		A: Pravastatina
Hipolipemiant	Lovastatina	IP's	Contraindicat	A: Pravastatina ,ezetimibe
Hipolipemiant	Pravastatina	RTV,LPV/r,EFV,NVP		Monitoritzar eficàcia pravastatina,max.80 mg/dia
Hipolipemiant	Simvastatina	IP's , DEL	Contraindicat	Pravastatina
Hipolipemiant	Simvastatina	EFV		Pot reduir nivell de atorvastatina , pot caldre increment de dosi i monitorització A: Pravastatina
Immunosupressors	Ciclosporina	TPV		Monitoritzar la concentració plasmàtica
ciclosporina	Ciclosporina	Resta IP's		Monitoritzar toxicitat ciclosporina i IP
Immunosupressors	Ciclosporina	NVP,EFV		Monitoritzar eficàcia ciclosporina
Immunosupressors	Everolimus	IP's		Monitoritzar toxicitat / eficàcia d'everolimus
Immunosupressors	Everolimus	NVP, EFV		Monitoritzar toxicitat / eficàcia d'everolimus
Immunosupressors	Micofenolat mofetil	ABC,DDI		Monitoritzar toxicitat antiretrovirals
Immunosupressors	Micofenolat mofetil	ZD,D4T		Monitoritzar eficàcia antiretrovirals
Immunosupressors	Rapamicina	RTV,LPV/r		Monitoritzar toxicitat rapamicina
Immunosupressors	Sirolimus	IP's , NVP, EFV		Monitoritzar Concentracions de sirolimus , pot requerir increment de dosi usat amb NVP o EFV
Immunosupressors	Tacrolimus	IP's , NVP, EFV		Monitoritzar Concentracions de tacrolimus pot requerir increment de dosis usat amb NVP o EFV
Neuroleptics	Pimozida	IP's DLV	Contraindicat	
Plantes medicinals	All	IP's ,DEL , EFV, NVP		Monitoritzar eficàcia antiretrovirals
Plantes medicinals	Card marià ( Milk Thistle )	IP's ,DEL , EFV, NVP		Usar amb precaució
Plantes medicinals	Equinacea	IP's ,DEL , EFV, NVP		Usar amb precaució
Plantes medicinals	Hipèric ( Herba de sant Joan )	IP's ,DEL , EFV, NVP	Contraindicat	
Substàncies il.legals	Anfetamina i derivats	RTV	Contraindicat	
Substàncies il.legals	Anfetamina i derivats	resta IP,DEL,EFV		Pot incrementar la toxicitat de la substància il.legal
Substàncies il.legals	Cannabis	EFV,NVP		Possible disminució de l'efecte del THC
Substàncies il.legals	Cocaïna	IP's ,EFV,NVP		Pot incrementar la toxicitat de la substància il.legal
Substàncies il.legals	GHB	RTV	Contraindicat	
Substàncies il.legals	Heroïna	NFV,RTV,NVP,EFV		Possible síndrome abstinència per opioides
Substàncies il.legals	MDMA	IP's DEL,EFV		Pot incrementar la toxicitat de la substància il.legal
Tuberculostatics	Rifabutina	SQV	Contraindicat	Claritromicina , azitromicina
Tuberculostatics	Rifampicina	IP's , DEL	Contraindicat	Rifabutina
Tuberculostatics	Rifampicina	EFV		Augmentar dosi efavirenz a 800 mg / 24 h i monitoritzar concentracions
Tuberculostatics	Rifapentina	IP's , NVP, DEL,EFV		Rifabutina
Vitamines	Tocoferol (Vitamina E)	F(APV)	Contraindicat	

## Agents per a la disfunció erèctil

Aproximadament un de cada tres pacients amb VIH presenta disfunció erèctil, i els tractats amb IP tenen més incidència de disfunció sexual que els que no en reben.<sup>13</sup> A més, els IP i els inhibidors de la fosfo-diesterasa (sildenafil, vardenafil i tadalafil) es metabo-litzen pel CYP3A4 i consegüentment els nivells plasmàtics d'aquests agents poden augmentar.<sup>14</sup> **Encara que no s'han demostrat canvis en la seguretat i eficàcia d'aquests fàrmacs, es recomana utilitzar el de durada més curta i a dosis baixes.**<sup>14,15</sup> **L'ús de sildenafil a una dosi no superior a 25 mg en 48 hores, en els pacients que reben ritonavir o altres IP, pot ser una bona solució.** No s'han descrit interaccions amb altres ARV.

## Analgesics opioides

Els opioides utilitzats en la deshabitació, per exemple metadona i buprenorfina, poden interaccionar amb els ARV. Els IP i la delavirdina augmenten els nivells plasmàtics de metadona, i, en canvi, l'efavirenz els redueix. Altres ARV, com la zidovudina, poden augmentar-ne la toxicitat si s'administren conjuntament amb metadona. **En general, es recomana monitorar el pacient i ajustar les dosis d'opioide per evitar toxicitat o síndrome d'abstinència dels opioides.**<sup>16,17</sup> En els pacients tractats amb IP s'ha d'anar amb compte en utilitzar analgesics opioides com el fentanil<sup>17</sup> o la meperidina<sup>18</sup>, aquesta última contraindicada amb ritonavir. En aquest cas, es recomana emprar la morfina. També s'han descrit interaccions amb alguns opioides menors com el dextropropoxifè i el tramadol.

## Ansiolítics

Els IP poden augmentar les concentracions plasmàtiques de les benzodiazepines i incrementar-ne els efectes sedants. Se n'han descrit interaccions amb triazolam,<sup>19</sup> midazolam<sup>20</sup> i alprazolam,<sup>21</sup> però altres benzodiazepines també estarien contraindicades (clorazepat dipotàssic, diazepam, flurazepam, etc.). Sembla que els hipnòtics no benzodiazepítics, com el zolpidem, tampoc són segurs<sup>19</sup> i amb altres medicaments d'aquest grup, com la buspirona, també s'han comunicat interaccions amb ritonavir.<sup>22</sup> En general, es recomana l'ús de lorazepam (vegeu webs recomanats).

## Antidepressius

Els antidepressius són un dels grups farmacològics més prescrits en el pacient amb VIH. La majoria d'interaccions entre els ARV i els antidepressius es relaciona amb la inhibició o la inducció dels enzims CYP2D6 o CYP3A4. Els antidepressius tricíclics es metabolitzen fonamentalment pel CYP2D6, i augmenten o disminueixen les concentracions plasmàtiques de l'antidepressiu, si s'administren amb inhibidors o inductors (efavirenz) del CYP.<sup>23</sup> **Es prefereixen els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS).** Però cal anar amb compte perquè, en aquest cas, el metabolisme pel CYP3A4 té més importància i pot donar lloc a un augment de les concentracions plasmàtiques dels ISRS i, per tant, a una major toxicitat. **En cas d'afegir un antidepressiu es recomana un ISRS i monitorar un possible augment de la toxicitat.** Alguns autors prefereixen utilitzar

citalopram, sertralina i escitalopram.<sup>24</sup> S'ha de considerar també com a antidepressiu l'herba de Sant Joan, que indueix tant el CYP3A4 com la glicoproteïna P.<sup>25</sup>

### Antiepilèptics

Els pacients amb VIH necessiten sovint tractament amb antiepilèptics tant per al tractament de convulsions com de dolor neuropàtic. **No es recomanen la carbamazepina, la fenitoïna, el fenobarbital, la primidona, el felbamat ni l'oxcarbazepina** perquè són inductors enzimàtics i redueixen les concentracions d'ARV. De fet, hi ha estudis que assenyalen fracàs de la teràpia amb ARV<sup>26</sup> i toxicitat de l'anticonvulsionant.<sup>27</sup> **Tampoc s'aconsella utilitzar l'associació d'àcid valproic i zidovudina perquè potencia la toxicitat hematològica d'aquesta.**<sup>28</sup> A més, totes les associacions d'ARV potenciades amb ritonavir poden reduir l'efecte de l'àcid valproic<sup>29</sup> i a més a més aquest medicament s'ha relacionat amb un augment de la replicació viral.<sup>30</sup> S'aconsella utilitzar anticonvulsionants de segona línia que no interaccionen o bé emprar l'anticonvulsionant de primera elecció i potenciar els règims d'ARV amb ritonavir, alhora que cal monitorar els nivells plasmàtics de l'anticonvulsionant. **La gabapentina, el levetiracetam i la lamotrigina poden utilitzar-se amb més seguretat, encara que aquesta última pot reduir-ne les concentracions plasmàtiques si s'administra conjuntament amb ritonavir.**<sup>31</sup>

### Antipsicòtics

Encara que s'ha descrit una reducció dels nivells d'olanzapina quan s'associa a ritonavir,<sup>32</sup> **l'efecte més esperat al associar-los és l'augment de les concentracions d'antipsicòtic i, en conseqüència, l'increment de la toxicitat,** com és el cas de la risperidona.<sup>33,34</sup> Alguns, com la clozapina i la pimozida, estan contraindicats amb ritonavir, segons la fitxa tècnica. Amb altres IP es pot presentar la interacció, però aquesta, en teoria, hauria de ser menor. Els inductors enzimàtics (nevirapina, efavirenz) potencialment disminuirien els nivells plasmàtics dels antipsicòtics. En aquests casos es recomana controlar el pacient.

### Antihistamínics H<sub>1</sub>

Els antihistamínics, al metabolitzar-se pel CYP, poden presentar interaccions amb els IP. Alguns antihistamínics poden donar *torsade de pointes* i, per tant, no s'han d'utilitzar conjuntament amb els IP.<sup>35</sup> Per les seves propietats farmacològiques,<sup>36</sup> i tenint en compte que no hi ha hagut comunicacions d'interaccions, **es poden utilitzar loratadina, desloratadina, fexofenadina o cetirizina, amb precaució.**

### Modificadors del pH gàstric

**Els inhibidors de la bomba de protons no s'han d'administrar conjuntament amb l'atazanavir.** Diversos estudis han demostrat la reducció de l'absorció oral de l'ARV amb esomeprazol i lansoprazol<sup>37,8</sup>. Segons les fitxes tècniques dels productes, **els antiàcids s'han de prendre una hora abans o dues hores després d'amprenavir, delavirdina, i zalcitabina**

perquè poden disminuir l'absorció gastrointestinal. Els antagonistes H<sub>2</sub>, principalment la cimetidina, poden disminuir també els efectes d'alguns ARV. **Si són necessaris, es recomana la utilització de ranitidina, famotidina o nizatidina, i en el cas de l'atazanavir, cal utilitzar algun d'aquests antagonistes H<sub>2</sub>, 12 hores abans o després de prendre l'ARV.**

### Antituberculosos

**Les rifamicines** (rifampicina, rifabutina) són inductores del CYP3A4 i, en conseqüència, disminueixen substancialment els nivells plasmàtics dels IP i dels ITINAN. La potència de la inducció enzimàtica és més gran amb rifampicina que amb rifabutina. La inducció és completa a la setmana de tractament i va minvant fins a desaparèixer a les dues setmanes d'haver-les retirat.<sup>38</sup> A més, el ritonavir, que és l'ARV amb més potència inhibidora del CYP3A4, pot incrementar les concentracions plasmàtiques de rifabutina. Per la complexitat de la interacció, és aconsellable que aquests pacients siguin controlats per metges experimentats. Si es volen consultar les darreres recomanacions dels CDC sobre aquesta qüestió, es pot entrar al web

[http://www.cdc.gov/nchstp/tb/TB\\_HIV\\_Drugs/PDF/tbhiv.pdf](http://www.cdc.gov/nchstp/tb/TB_HIV_Drugs/PDF/tbhiv.pdf). **En general, la rifampicina està contraindicada amb els IP i els ITINAN, la rifabutina es pot utilitzar amb els IP en dosis de l'antituberculós ajustades a la baixa (excepte amb saquinavir sol), i amb l'efavirenz, al ser un inductor enzimàtic, s'ha de reduir la dosi de rifabutina.**

### Antifúngics

El ketoconazol i altres azòlics inhibeixen el CYP i la funció transportadora de la glicoproteïna P. El ketoconazol i l'itraconazol es metabolitzen principalment pel CYP3A4, el voriconazol es metabolitza predominantment pel CYP2C19 i el fluconazol s'elimina per via renal.

D'altra banda, la dosi diària de caspofungina s'ha d'augmentar de 50 mg a 70 mg quan s'utilitza conjuntament amb inductors enzimàtics com efavirenz o nevirapina.<sup>39</sup>

### Immunosupressors

A l'igual dels ARV, la ciclosporina, el tacròlimus i el siròlimus són substrats, inhibidors i/o inductors del CYP3A4 i per tant poden interaccionar. De fet, els pacients tractats amb IP requereixen dosis molt més baixes de ciclosporina<sup>40</sup> i necessiten un monitoratge estret dels nivells plasmàtics, i en canvi els que reben ITINAN no presenten interaccions importants. El tacròlimus amb ARV té un comportament semblant al de la ciclosporina.

### Fàrmacs cardiovasculars

La majoria de les **estazines** (atorvastatina, simvastatina, lovastatina) es metabolitzen pel CYP3A4 i amb els inhibidors, com els IP, poden augmentar les seves concentracions plasmàtiques i augmentar el risc de patir miopaties. Si s'ha d'utilitzar atorvastatina se'n reduirà la dosi i es farà amb precaució. La simvastatina i la lovastatina estan contraindicades. **En el pacient amb VIH**

## es preferirà la pravastatina que no es metabolitza pel CYP o bé la fluvastatina que es metabolitza pel CYP2C9.<sup>3,15</sup>

Els **antagonistes del calci** (amlodipina, diltiazem) també poden augmentar els nivells amb els IP.<sup>41</sup> L'**amiodarona**<sup>42</sup> i altres antiarítmics (propafenona, flecaïnida, quinidina) també poden incrementar els nivells plasmàtics amb els IP i provocar arítmies. Estan contraindicats amb els IP.

### Macròlids

L'**eritromicina** es metabolitza extensament amb el CYP3A i, a més, les concentracions elevades s'han associat amb arítmies ventriculars i mort sobtada. Per això, no s'hauria d'utilitzar amb els IP i altres inhibidors potents del CYP3A.<sup>42</sup>

La **claritromicina** té més afinat amb el CYP que l'**azitromicina** i, per tant, és més probable que interacció amb els ARV. La nevirapina i l'efavirenz redueixen les seves concentracions plasmàtiques, i els IP i la delavirdina les augmenten. Els augments poden ser més greus perquè poden allargar l'interval QT. La claritromicina també pot elevar les concentracions d'alguns IP.<sup>43,44</sup>

### Anticonceptius orals

Encara que les dades són limitades, alguns treballs mostren reduccions significatives dels nivells d'etinilestradiol per l'associació amb **IP o nevirapina**. En canvi, amb **efavirenz i atazanavir** s'han descrit augments significatius dels nivells d'etinilestradiol. En general, s'aconsella emprar altres mètodes anticonceptius no hormonal.<sup>45</sup>

### Altres medicaments

S'han publicat nombrosos casos d'ergotisme per haver associat IP a **alcaloides de l'ergotamina**, per la qual cosa s'aconsella l'ús d'altres antimigranyosos.<sup>46,49</sup>

Per completar aquesta informació sobre interaccions es poden consultar els webs següents:<sup>50</sup>

Universitat de Califòrnia (EUA)  
<http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?page=ar-00-02>

Universitat de Liverpool (GB)  
<http://www.hiv-druginteractions.org>

Hospital General de Toronto (Canadà)  
[http://www.tthhivclinic.com/interact\\_tables.html](http://www.tthhivclinic.com/interact_tables.html)

Regió Sanitària de Calgary (Canadà)  
<http://www.crha-health.ab.ca/clin/sac/druginte.htm>

### Bibliografia

1 Centre d'Estudis Epidemiològics sobre la Sida de Catalunya (CEESCAT). Sistema integrat de vigilància epidemiològica de l'HIV/ITS a Catalunya (SIVES). Informe anual. Barcelona: Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, 2005.

2 Casabona J, Binefa G, Folch C, Lugo R, Vives N, Carmona G et al.

Sexually acquired HIV infections on the rise in Catalonia, Spain. *Eurosurveillance* 2006; 11(7).

3 Preston SL, Postelnick M, Purdy BD, Petrolati J, Aasi H, Stein DS. Drug interactions in HIV-positive patients initiated on protease inhibitor therapy. *AIDS* 1998; 12:228-30.

4 Rudi N, Tural C, Ardèvol M, Fuster D, Clotet B, Bonafont X. Interacciones en pacientes con tratamiento antirretroviral. *Aten Farm* 2003; 5:218-26.

5 Piscitelli SC, Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *N Engl J Med* 2001; 344:984-96.

6 Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM et al. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el VIH (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:564-642.

7 Reyataz®. Ficha técnica. Bristol Myers Squibb 2004.

8 Reyataz® (atazanavir sulfatè) US prescribing information. Bristol Myers Squibb Company. June 2005.

9 Tomilo DL, Smith PF, Ogundele AB, Difrancesco R, Berenson CS, Eberhardt E et al. Inhibition of atazanavir oral absorption by lansoprazole gastric acid suppression in healthy volunteers. *Pharmacotherapy* 2006; 26:341-6.

10 Kosel BW, Storey SS, Collier AC. Lack of interactions between atazanavir and lansoprazole. *AIDS* 2005; 19:637-8.

11 Eagling VA, Back DJ, Barry MG. Differential inhibition of cytochrome P450 isoforms by the protease inhibitors, ritonavir, saquinavir and indinavir. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:190-4.

12 Dong BJ, Cocohoba JM. Tipranavir: a protease inhibitor for HIV salvage therapy. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1311-21.

13 Schrooten W, Colebunders R, Youle M, Molenberghs G, Dedes N, Koitz G et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS* 2001; 15:1019-23.

14 Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermans D, Buss N. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50:99-107.

15 Robertson SM, Penzak SR, Pau AK. Drug interactions in the management of HIV infection. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:233-53.

16 Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41:563-72.

17 Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's role in reducing fentanyl clearance and prolonging its half-life. *Anesthesiology*, 1999; 91:681-5.

18 Piscitelli SC, Kress DR, Bertz RJ, Pau A, Davey R. The effect of ritonavir on the pharmacokinetics of meperidine and normeperidine. *Pharmacotherapy* 2000; 20:549-53.

19 Greenblatt DJ, von Moltke L, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, Mertzanis P, Hoffman JL, Shader RI. Differential impairment of triazolam and zolpidem clearance by ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24:129-36.

20 Palkama VJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of saquinavir on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral and intravenous midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:33-9.

21 Greenblatt DJ, von Moltke L, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA et al. Alprazolam-ritonavir interaction: Implications for product labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67:335-41.

22 Clay PG, Adams MM. Pseudo-Parkinson disease secondary to ritonavir-buspirone interaction. *Ann Pharmacother* 2003; 37:202-5.

23 Tseng AL, Foisy MM. Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *Ann Pharmacother* 1999; 33:461-73.

24 Caballero J, Nahata MC. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Ann Pharmacother* 2005; 39:141-5.

25 Mannel M. Drug interactions with Saint John's wort: mechanisms and clinical implications. *Drug Saf* 2004; 27: 773-97.

26 Hugen PW, Burger DM, Brinkman K, ter Hofstede HJ, Schurman R, Koopmans PP, Hekster YA. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother* 2000; 34:465-70.

27 Bates DE, Herman RJ. Carbamazepine toxicity induced by lopinavir/ritonavir and nelfinavir. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1190-5.

28 Antoniou T, Gough K, Yoong D, Arbess G. Severe anemia secondary to a probable drug interaction between zidovudine and valproic acid. *Clin Infect Dis* 2004; 38:38-40.

- 29 Sheehan NL, Brouillette MJ, Denisle MS, Allan J. Possible interaction between lopinavir/ritonavir and valproic acid exacerbates bipolar disorder. *Ann Pharmacother* 2006; 40:147-50.
- 30 Jennings HR, Rommanelli F. The use of valproic acid in HIV-positive patients. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1113-6.
- 31 Van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, de Graaf-Teulen MJ, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, Caliskan-Yassen N, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80:159-68.
- 32 Penzak SR, Hon YY, Lawhorn WD, Shirley KL, Spratlin V, Jann MW. Influence of ritonavir on olanzapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22:366-70.
- 33 Jover F, Cuadrado JM, Andreu L, Merino J. Reversible coma caused by risperidone-ritonavir interaction. *Clin Neuropharmacol* 2002; 25:251-3.
- 34 Kelly DV, Beique LC, Bowmer MI. Extrapyramidal symptoms with ritonavir/indinavir plus risperidone. *Ann Pharmacother* 2002; 36:827-30.
- 35 Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:41-57.
- 36 Armstrong SC, Cozza KL. Antihistamines. *Psychosomatics* 2003; 44:430-4.
- 37 Kiser JJ, Lichtenstein KA, Anderson PL, Fletcher CV. Effects of esomeprazole on the pharmacokinetics of atazanavir and fosamprenavir in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2006; 26:511-4.
- 38 Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivisto KT. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:819-50.
- 39 Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* 2006; 355:1154-9.
- 40 Frassetto L, Baluom M, Jacobsen W, Christians U, Roland ME, Stock PG, et al. Cyclosporine pharmacokinetics and dosing modifications in human immunodeficiency virus-infected liver and kidney transplant recipients. *Transplantation* 2005; 80:13-7.
- 41 Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:143-53.
- 42 Lohman JJ, Reichert LJM, Degen LPM. Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone (letter). *Ann Pharmacother* 1999; 33:645-6.
- 43 Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004; 351:1089-96.
- 44 Kuper JI, D'Aprile M. Drug-drug interactions of clinical significance in the treatment of patients with Mycobacterium avium complex disease. *Clin Pharmacokin* 2000; 39:203-14.
- 45 Brophy DF, Israel DS, Pastor A, Gillotin C, Chittick GE, Symonds WT et al. Pharmacokinetic interaction between amprenavir and clarithromycin in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44:978-84.
- 46 Winston A, Boffito M. The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56:1-5.
- 47 Vila A, Mykietiuk A, Bonvehi P, Temporiti E, Urena A, Herrera F. Clinical ergotism induced by ritonavir. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:788-9.
- 48 Baldwin ZK, Ceraldi CC. Ergotism associated with HIV antiviral protease inhibitor therapy. *J Vasc Surg* 2003; 37:676-8.
- 49 Pardo C, Yebra M, Borrillo M, Vega A, Ramos A, Montero MC. Irreversible coma, ergotamine and ritonavir. *Clin Infect Dis* 2003; 37:72-73.
- 50 Sheehan NL, Kelly DV, Tseng AL, van Heeswijk RPG, Béique LC, Hughes CA. Evaluation of HIV drug interaction web sites. *Ann Pharmacother* 2003; 37:1577-86.

Data de redacció: **octubre 2006**

En el proper número: **Ús d'anticoagulants a l'alta hospitalària**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director:** Rafael Manzanera i López. **Subdirector:** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>a</sup> José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M<sup>a</sup> Antònia Mangués, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Emilia Sánchez, Joan Serra.

**Avaluació fàrmaco-econòmica:** Lourdes Girona i Brumós

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monterde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

**ISSN** 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>