

**Sesión trabajo grupo GEDEFO**

# Elaboración de un tríptico de Interacciones de Citostáticos Orales

57 Congreso Nacional de la SEFH  
2-5 October 2012  
Bilbao



Esther Carcelero  
Natàlia Creus  
Servicio Farmacia  
Hospital Clínic Barcelona

# ¿Por qué nos planteamos iniciar este proyecto?

- ✓ Muchos citostáticos se metabolizan vía hepática por el sistema del citocromo p450, glucuronoconjugación. Glicoproteína-P y otros transportadores implicados en transporte/absorción.
- ✓ Cada vez se comercializan más citostáticos por vía oral.
- ✓ Politerapia en pacientes oncológicos
- ✓ Incidencia alta de interacciones reportadas en la literatura y en un estudio en Farmacia Ambulatoria de nuestro centro.

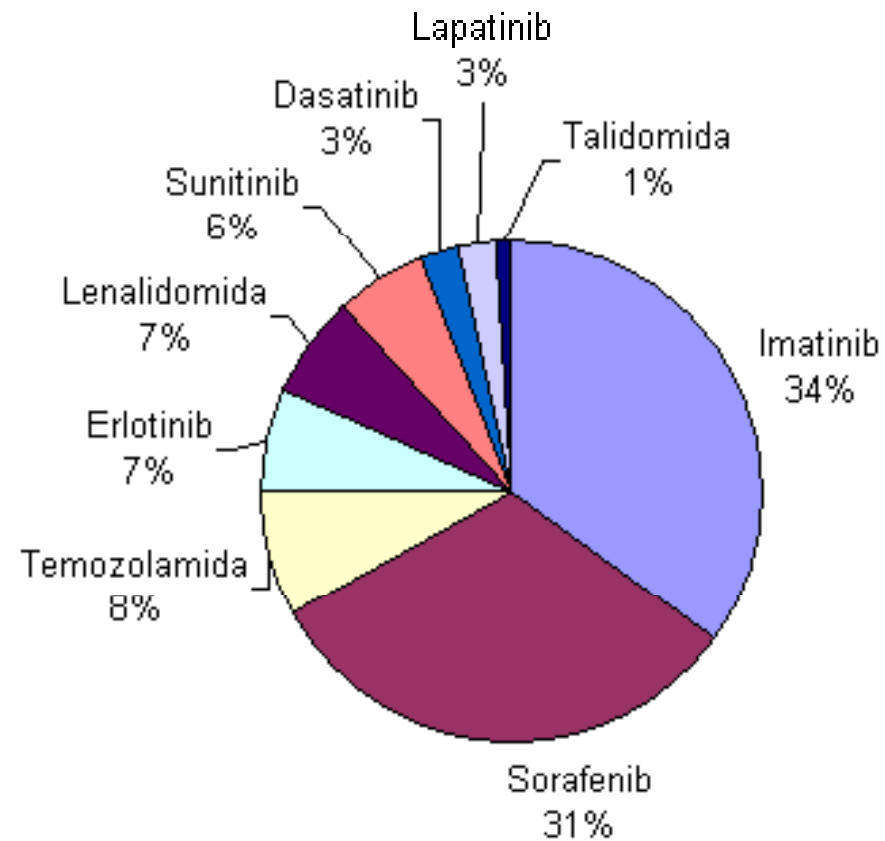
# Detección de interacciones y evaluación del nivel de conocimiento del tratamiento con citostáticos orales

Riu Viladoms G, Carcelero San Martín E, Estefanell Tejero A, Martín Conde M, Ribas Sala J.  
Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona

- ✓ Estudio prospectivo
- ✓ Unidad de Farmacia Ambulatoria (UFA)
- ✓ Se entrevistó a los pacientes que acudieron a la UFA a recoger citostáticos orales durante 2 meses.
- ✓ Toma del citostático en relación a las comidas (con o sin alimento)
- ✓ Se preguntó al paciente acerca de la medicación concomitante y de medicina alternativa con el objetivo de detectar posibles interacciones farmacológicas (IF).

## Resultados

- ✓ Se entrevistaron 120 pacientes, 42 mujeres (35%) y 78 varones (65%).
- ✓ Mediana de edad: 62 años (rango 23-85).



## Resultados

- ✓ 21 pacientes tomaban el citostático oral de forma errónea en relación con las comidas (17.5%).
- ✓ Se detectaron 31 IF en 24 pacientes.
- ✓ El 20% de los pacientes presentaron al menos una IF.
- ✓ En 9 interacciones el fármaco implicado fue un inhibidor de la bomba de protones.
- ✓ Se detectaron 4 IF entre el antineoplásico y fitoterapia, todas ellas en pacientes tratados con imatinib.

## PROYECTO EN MARCHA

# Implantación de un programa de atención farmacéutica al paciente en tratamiento con citostáticos orales

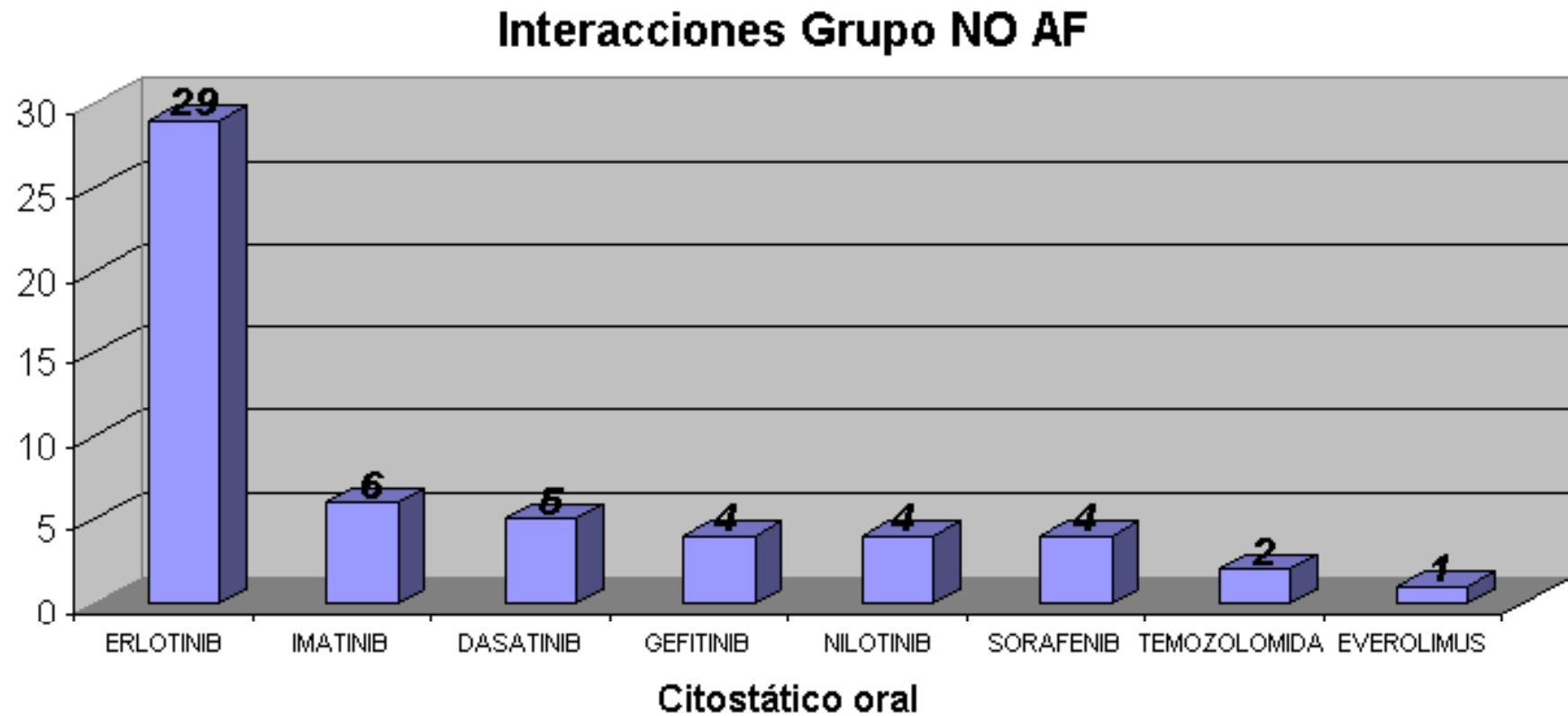
- Adherencia
- **Interacciones**
- Manejo efectos adversos

*Proyecto subvencionado por el Hospital Clínic de Barcelona*

# Interacciones

- 2 grupos:
  - Retrospectivo, sin Atención Farmacéutica: 180 pacientes, 203 citostáticos
    - Datos de 2009-2011
  - Prospectivo, con Atención Farmacéutica: 86 pacientes, 88 citostáticos
    - Inicio recogida de datos: 4/6/2012
  
- **GRUPO RETROSPECTIVO**
  - 55 interacciones
    - 32 mayores
    - 15 moderadas
    - 8 leves
- **GRUPO PROSPECTIVO**
  - 11 interacciones
    - 5 mayores
    - 3 moderadas
    - 3 leves

## Interacciones: *Grupo Retrospectivo*



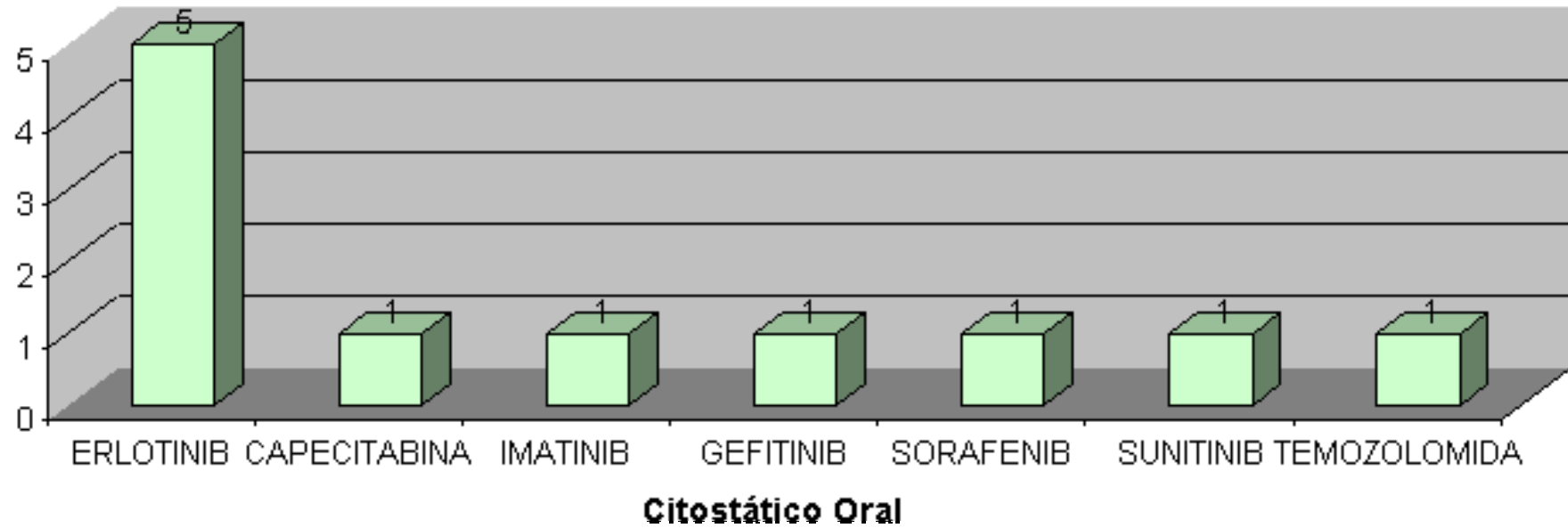


## Interacciones: *Grupo Retrospectivo*

ERLOTINIB	IMATINIB	DASATINIB	GEFITINIB	NILOTINIB	SORAFENIB	TEMOZOLOMIDA	EVEROLIMUS
20 IBP	3 Simvastatina	2 IBP	3 IBP	3 IBP	1 Acenocumarol	2 Valproato	1 Diltiazem
5 Ranitidina	1 Levotiroxina	2 Simvastatina		1 Ranitidina	1 Fenobarbital		
2 Simvastatina	1 Tacrolimus	1 Ranitidina			1 Metadona		
1 Voriconazol	1 Amlodipino				1 Saquinavir		
1 Itraconazol	1 Acenocumarol						

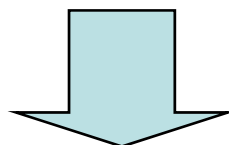
## *Interacciones: Grupo Prospectivo*

**Interacciones Grupo SI AF**



## *Interacciones: Grupo Prospectivo*

ERLOTINIB	CAPECITABINA	IMATINIB	GEFITINIB	SORAFENIB	SUNITINIB	TEMOZOLOMIDA
4 Ranitidina	1 Acenocumarol	1 Zumo Pomelo	1 Omeprazol	1 Zumo Pomelo	1 Citalopram	1 Valproico
1 IBP						



- 3 IF evitadas
  - Zumo pomelo
  - Sunitinib y Citalopram
- 8 IF aceptadas por el médico

# Tríptico

- ✓ Dirigido a los profesionales sanitarios
- ✓ Información disponible de estudios *in vivo* en humanos.
- ✓ En ausencia de datos clínicos → información teórica en base al metabolismo que aparece en ficha técnica.
- ✓ 45 citostáticos orales: aminoglutetimida, anagrelida, anastrozol, bexaroteno, bicalutamida, busulfan, capecitabina, ciclofosfamida, clorambucilo, crizotinib, dasatinib, erlotinib, estramustina, etoposido, everolimus, exemestano, fludarabina, flutamida, gefitinib, hidroxiurea, idarubicina, imatinib, lapatinib, lenalidomida, letrozol, lomustina, medroxiprogesterona, megestrol, melfalan, mercaptopurina, metotrexato, mitotano, nilotinib, pazopanib, procarbazona, sorafenib, sunitinib, talidomida, tamoxifeno, temozolomida, tioguanina, topotecan, toremifeno, tretinoína, vinorelbina.

# Tríptico

- ✓ Búsqueda en Medline (via PubMed). Search terms:  
"Drug Interactions"; "Herb-drug Interactions" ;"Pharmacokinetics";  
"Pharmacodynamics .
- ✓ Ficha técnica: European Medicines Agency o Agencia Española del Medicamento
- ✓ LexiComp
- ✓ Electronic database MICROMEDEX
- ✓ Clasificación de inhibidores/inductores potentes, moderados o leves del citocromo según la FDA  
(<https://www.fda.gov/Drug/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm080499.htm>)

# Clasificación FDA

		Leve	Moderado	Fuerte
Inhibidor	CL	↓ 20-50%	↓ 50-80%	↓ > 80%
	AUC	↑ 1.25-2 veces	↑ 2-5 veces	↑ ≥ 5 veces

		Leve	Moderado	Fuerte
Inductor	AUC	↓ 20-50%	↓ 50-80%	↓ > 80%

# Tríptico

- ✓ Información clasificada según grado de interacción

Contraindicada o no recomendada: rojo 

Se recomienda precaución: amarillo 

Ausencia de interacción o interacción sin importancia clínica: verde 

No hay información: en blanco 

- ✓ Recogida información de cómo tomar el citostático oral en relación con las comidas







# Alimentos

Grupo	AMINOGLUTETIMIDA	ANAGRELIDA	ANASTROZOL	BEXAROTENO	BICALUTAMIDA	BUSULFAN	CAPECITABINA
Alimentos	1			2			3

CICLOFOSFAMIDA	CLORAMBUCILO	DASATINIB	ERLOTINIB	ESTRAMUSTINA	ETOPOSIDO	EVEROLIMUS	EXEMESTANO

FLUDARABINA	FLUTAMIDA	GEFITINIB	HIDROXIUREA	IDARUBICINA	IMATINIB	LAPATINIB	LENALIDOMIDA

LETROZOL	LOMUSTINA	MEDROXIPROGESTERONA	MEGESTROL	MELFALAN	MERCAPTOPURINA	METOTREXATO	MITOTANO

NILOTINIB	PAZOPANIB	PROCARBAZINA	SORAFENIB	SUNITINIB	TALIDOMIDA	TAMOXIFENO	TEGAFUR	TEMOZOLOMIDA

TIOGUANINA	TOPOTECAN	TOREMIFENO	TRETINOINA	VINORELBINA

# Alimentos

- ✓ 1: Tomar preferentemente con las comidas.
- ✓ 2: En un estudio clínico los valores de AUC y  $C_{\max}$  fueron más elevados tras la administración de una comida con grasa comparados con los valores tras la administración de una solución de glucosa. En todos los ensayos clínicos los pacientes tomaron bexaroteno con comida, por lo que los datos de seguridad y eficacia se basan en la administración con alimento. Se recomienda pues administrar las cápsulas con comidas.
- ✓ 3: En todos los ensayos clínicos los pacientes tomaron capecitabina dentro de los 30 minutos después de una comida. Como los datos de seguridad y eficacia están basados en la administración con alimentos se recomienda administrar capecitabina con alimentos. La administración con alimentos disminuye el índice de absorción de capecitabina.

## Anticoagulantes orales

Grupo	AMINOGLUTETIMIDA	ANAGRELIDA	ANASTROZOL	BEXAROTENO	BICALUTAMIDA	BUSULFAN	CAPECITABINA
Acenocumarol/ warfarina	1						2

CICLOFOSFAMIDA	CLORAMBUCILO	DASATINIB	ERLOTINIB	ESTRAMUSTINA	ETOPOSIDO	EVEROLIMUS	EXEMESTANO
3		4	5		6		

FLUDARABINA	FLUTAMIDA	FULVESTRANT	GEFITINIB	HIDROXIUREA	IDARUBICINA	IMATINIB	LAPATINIB	LENALIDOMIDA
	7		8					

LETROZOL	LOMUSTINA	MEDROXIPROGESTERONA	MEGESTROL	MELFALAN	MERCAPTOPURINA	METOTREXATO	MITOTANO
		9	9		10	11	12

NILOTINIB	PAZOPANIB	PROCARBAZINA	SORAFENIB	SUNITINIB	TALIDOMIDA	TAMOXIFENO	TEGAFUR	TEMOZOLOMIDA
		13	14	15		16		

TIOGUANINA	TOPOTECAN	TOREMIFENO	TRETINOINA	VINORELBINA
		17		

	WARFARINA/ACENOCUMAROL
Aminoglutetimida	↑ 41% eliminación warfarina (↓ eficacia anticoagulante) MA: ? (probablemente inducción enzimática)
Anagrelida	Según ficha técnica no hubo interacción PK según estudios in vivo realizados con seres humanos.
Anastrozol	No cambios signif. en la PK ni PD de warfarina en estudio en 16 v.sanos.
Capecitabina	S-warfarina: ↑ AUC 57% (↑ riesgo de sangrado)/ R-warfarina: no cambios MA: inhibición síntesis CYP2C9 mediada por 5-FU
Ciclofosfamida	Casos descritos de hemorragia/ MA: ?
Flutamida	↑ TP (↑ riesgo sangrado en algún paciente)/MA: ?
Dasatinib	Efecto trombocitopénico (↑ riesgo de sangrado)
Gefitinib	↑ TP en algunos pacientes y/o eventos hemorrágicos
Erlotinib	↑ riesgo de sangrado
Sorafenib	MA: Inhibición de CYP2C9 por erlotinib/sorafenib
Etópósido	Casos de ↑ TP / MA: ?
Imatinib	ausencia de interacción in 8 pacientes
Medroxip/Megestrol	↑ t <sub>1/2</sub> de warfarina 71% y la eliminación ↓ un 35% en un estudio en pacientes
Mercaptopurina	Alteraciones INR en 3 pacientes
Nilotinib	ausencia de interacción en 24 pacientes
Tamoxifeno	↑ riesgo de sangrado/ MA: Inhibición de CYP2C9 por Tamoxifeno

## Protectores gástricos

	Antiácidos	Anti-H <sub>2</sub>	Proton Pump Inhibitors
Dasatinib	(2h) = AUC; ↓ C <sub>max</sub> 26% Mismo tiempo: ↓ AUC 55%; ↓ C <sub>max</sub> 58%	Famotidina (10h) ↓ AUC 61%; ↓ C <sub>max</sub> 63%	-
Erlotinib	-	300mg ranitidina: ↓ AUC 33%; ↓ C <sub>max</sub> 55% Separados: ↓ AUC 15%; ↓ C <sub>max</sub> 17%	↓ AUC 46%; ↓ C <sub>max</sub> 61%
Gefitinib	-	↓ AUC 47% (ranitidina)	-
Imatinib	= AUC y C <sub>max</sub>	-	Omeprazol 40 mg: = AUC y C <sub>max</sub>
Lapatinib	-	-	↓ AUC 27% (esomeprazol)
Nilotinib	-	No afectación eficacia en LMC	↓ C <sub>max</sub> 27%, ↓ AUC 34%; = t <sub>1/2</sub> ; = C <sub>min</sub>
Metotrex.	-	-	Eliminación metotrexato retardada
Sorafenib	-	-	↑ 26% en relación OH-omeprazol/omeprazol

# Inductores potentes CYP3A4

	BEXAROTENO	BUSULFAN	CICLOFOSFAM.	DASA	ERLO	ETOPOSIDO	EVEROLIMUS	EXEMESTANO	GEFTI	IWA	LAPA	MEDROXIP.	NILO	PAZOPANIB	PROCARBAZ.	SORAF	SUNI	TAMOXIF. TOREMIF.	VINORELBINA
Carbama zepina	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Fenitoína	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Fenobar barbital	Yellow	Yellow	Green	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Rifabu- tina	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	White	Yellow	Yellow	Yellow	White
Rifam- picina	Yellow	Yellow	Yellow	Red	Red	Yellow	Red	Red	Red	Red	Yellow	Red	Red	Yellow	White	Yellow	Red	Red	Red
ITINNs	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow	White	Yellow	Yellow	Yellow	Yellow
Hipéri- co	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	Red	White	Red	Red	Red	Red

# Rifampicina

	PARAMETROS PK CITOSTATICO
Dasatinib	↓ AUC 82 %; ↓ C <sub>max</sub> 81%
Erlotinib	↓ AUC 67-80%
Everolimus	↓ AUC 63 %; ↓ C <sub>max</sub> 58%
Exemestano	↓ AUC 54%; ↓ C <sub>max</sub> 41%
Gefitinib	↓ AUC 83%
Imatinib	↓ AUC 74%; ↓ C <sub>max</sub> 54%
Nilotinib	↓ AUC 80%; ↓ C <sub>max</sub> 64%
Sorafenib	↓ AUC 37%
Sunitinib	↓ AUC 46%; ↓ C <sub>max</sub> 23%
Sunitinib	↓ AUC 4-veces
Tamoxifeno	↓ AUC 86%; ↓ C <sub>max</sub> 55%; ↓ t <sub>1/2</sub> 44%; ↓ C <sub>p</sub> 62% N-desmetiltamoxifen †
Tamoxifeno	↓ AUC 81-86%; ↓ AUC N-desmethyltamoxifen 62-74%; ↓ AUC 4-hydroxytamoxifen 59-83%; ↓ AUC endoxifen 28-85%
Toremifeno	↓ AUC 87%; ↓ C <sub>max</sub> 55%; ↓ t <sub>1/2</sub> 44%
	↓ AUC 80% N-demetiltoemifen ‡



- ✓ La eliminación de etopósido en 7 niños en tratam. con fenitoína o fenobarbital fue un 77% mayor que la eliminación del citostático en niños sin tratamiento antiepiléptico (22 niños). En un estudio retrospectivo, el uso a largo plazo de antiepilépticos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina) se asoció a peor supervivencia libre de enfermedad y más recaídas en niños tratados con QMT por LLA.
- ✓ Un estudio investigó la influencia de antiepilépticos inductores de la isoenzima CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina) en la farmacocinética de imatinib (600 mg/día) en pacientes (n=224) con glioblastoma (también recibían 1g/día de hidroxiurea). La  $C_{min}$  de imatinib se redujo 2.9 veces en pacientes en tratamiento con antiepilépticos inductores del CYP3A4. Los autores concluyen que sería buena idea cambiar estos antiepilépticos por otros no inductores de esta isoenzima, o si no es posible, aumentar la dosis de imatinib.



	NUMBER OF PATIENTS	DOSE		CYTOSTATIC PHARMACOKINETIC PARAMETERS/CLINICAL OUTCOME	RECOMMENDATION
		Cytostatic	Antifungal agent		
<b>Busulfan</b>	n=52 n=13 It n=13 F n=26 NA	4 mg/kg/day	It 6 mg/kg/day F 6 mg/kg/day	$C_p \rightarrow It = 798.38 \text{ ng/mL}$ ; $F = 609.73 \text{ ng/mL}$ ; $NA = 639.97 \text{ ng/mL}$ $CL \rightarrow It = 7.653 \text{ L/h}\cdot\text{m}^2$ ; $F = 10.103 \text{ L/h}\cdot\text{m}^2$ ; $NA = 9.373 \text{ L/h}\cdot\text{m}^2$ <b>Grade II-III toxicity</b> related to busulfan: <b>It= 69%</b> ; <b>F= 23%</b> ; <b>NA= 38%</b>	Avoid combination of busulfan with itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole. Fluconazole is the azole of choice.
<b>Dasatinib</b>	n=18	20 mg QD	K 200mg bid	$\uparrow$ dasatinib $C_{max}$ 4-fold; $\uparrow$ dasatinib AUC 5-fold Prolongation of corrected QT interval	$\downarrow$ dasatinib dose 100 mg/day $\rightarrow$ 20 mg/day 140 mg/day $\rightarrow$ 40 mg/day
<b>Erlotinib</b>	n=12 healthy volunteers	100mg QD	K 200mg bid	$\uparrow$ erlotinb AUC 86%; $\uparrow C_{max}$ 102%	$\downarrow$ erlotinib dose in 50 mg intervals; monitor erlotinib toxicity.
<b>Etoposide</b>	n=32	n=9 50mg QD n=5 50mg/48h n=11 50mg for 2 days n=3 50mg for 3 days n=4 50/100mg alternate QD	K 200mg QD	$\uparrow$ etoposide AUC 20%	50 mg/day of etoposide was well tolerated. Caution is recommended until more data are available.

	NUMBER OF PATIENTS	DOSE		CYTOSTATIC PHARMACOKINETIC PARAMETERS/CLINICAL OUTCOME	RECOMMENDATION
		Cytostatic	Antifungal agent		
<b>Gefitinib</b>	Healthy volunteers	Group 1:250mg Group 2:500mg	It 200mg QD	<b>Group 1: ↑ gefitinib AUC 78%</b> <b>Group 2: ↑ gefitinib AUC 61%</b>	Use fluconazole as the azole of choice.
<b>Imatinib</b>	n=14 healthy volunteers	200mg SD	K 400mg SD	↑ imatinib $C_{max}$ 26%; ↑ AUC 40% (the magnitude of interaction can be higher when imatinib is administered at therapeutic doses and K is administered in a multi-dose regimen).	Imatinib toxicity should be monitored. Dose reduction could be necessary.
<b>Imatinib</b>	n=1	800 mg QD	V	Unusual pustular eruption ↑ $C_p$ of imatinib 2-fold	
<b>Lapatinib</b>	n=22 healthy volunteers	100mg SD	K 200 mg bid for 7 days	↑ <b>lapatinib AUC 3.57-fold</b> ; ↑ $C_{max}$ <b>2.14-fold</b> ; ↑ $t_{1/2}$ <b>1.66-fold</b>	Avoid strong CYP3A4 inhibitors. If coadministration is needed, consider reducing the dose to 500 mg/day. Adverse effects related to lapatinib should be monitored.

	NUMBER OF PATIENTS	Cytostatic	Antifungal agent	CYTOSTATIC PHARMACOKINETIC PARAMETERS/CLINICAL OUTCOME	RECOMMENDATION
<b>Nilotinib</b>	n= 25 healthy volunteers	200mg SD	K 400 mg QD for 6 days	↑ $C_{max}$ 1.8-fold; ↑ AUC 3-fold	↓ nilotinib dose to 400 mg QD (instead of 400 mg/12h). There are no clinical data of $C_p$ and efficacy with 400 mg QD and CYP3A4 inhibitors, but pharmacokinetic studies predict that $C_p$ would be similar to those obtained with full dose without the presence of cytochrome inhibitors.
<b>Pazopanib</b>	n=24 healthy volunteers	SD pazopanib eyedrops	K	↑ pazopanib $AUC_{24}$ 2.2-fold, ↑ $C_{max}$ 1.5-fold, ↑ $t_{1/2}$ 2.8-fold	
<b>Sorafenib</b>	n=12 healthy volunteers	50 mg SD day 4	K 400mg QD for 7days	No clinically relevant change in pharmacokinetics of sorafenib and no clinically relevant adverse events or laboratory abnormalities.	Sorafenib may be safely co-administered with ketoconazole and other CYP3A4 inhibitors.
<b>Sunitinib</b>	n= 26 healthy volunteers	10mg SD day 1 10mg SD day 3	K 400mg QD for 7days	↑ sunitinib $C_{max}$ 2-fold; ↑ AUC 2-fold	↓ sunitinib dose (the minimal daily sunitinib dose is 37.5 mg).

Tretinoin	n= 54	45 mg/m <sup>2</sup> bid x 4 weeks	K 400-1200 mg SD	↑ tretinoin AUC 72%	Monitor adverse effects of tretinoin (hypercalcemia) It may be necessary to ↓ tretinoin dose.
Tretinoin	n=1 (4 year old)	45 mg/m <sup>2</sup> QD	F 100 mg QD	Vomits, headache and papilledema	
Tretinoin	n=1 (24 year old)	45 mg/m <sup>2</sup> QD	V 300 mg bid for 1 day 200mg bid for 3 days	Hypercalcemia	
Tretinoin	n=1 (38-year old)	45 mg/m <sup>2</sup> QD	It 200mg bid	Hypercalcemia	
Tretinoin	n=1		V	Pseudotumor cerebri secondary to tretinoin toxicity (blurred vision, farsightedness, dry skin, pruritus)	
Vinca alkaloids	n=14	Vincristine 2 mg qw (IV) Vinblastine 10mg qw (IV)	It 400mg QD	4 cases of neurotoxicity	The combination of vinca alkaloids and itraconazole should be avoided. Fluconazole is the azole of choice.
Vinca alkaloids	n=2 (72-year old)	Vinorelbine	It 200mg bid	Neurotoxicity and death 12 days after initiating treatment	
Vinca alkaloids	n=2 (19 and 55- year old)	Vincristine 2mg qw	It 200mg bid	Neurotoxicity	
Vinca alkaloids	n=1 (5-year old)	Vincristine 1.5mg/m <sup>2</sup> qw	It 2.5mg/kg/day	Neurotoxicity	

## TAMOXIFENO e ISRS

Fármaco	CYP2D6
Fluoxetina	+++
Paroxetina	+++
Fluvoxamina	++
Duloxetina	++
Sertralina	++
Desvenlafaxina	+
Venlafaxina	+
Citalopram	+
Escitalopram	+
Mirtazapina	+

## Fármacos que ↑ intervalo QT

➤ Efectos aditivos en el intervalo QT y riesgo ↑ de **torsade de pointes**. La administración concomitante de DASATINIB, LAPATINIB, NILOTINIB, PAZOPANIB, SORAFENIB o SUNITINIB con fármacos que prolongan el intervalo QT debería evitarse:

- Metadona
- Lapatinib
- Paliperidona
- Risperidona
- Sunitinib
- Quinidina
- Ondansetrón
- Sotalol
- Vardenafilo
- Ziprasidona
- Haloperidol
- Amiodarona
- Tacrolimus
- Domperidona
- Droperidol
- Levofloxacino, ciprofloxacino
- Mefloquina
- Antidepresivos tricíclicos
- Macrólidos
- Quetiapina
- Fluconazol



## Productos naturales

- ✓ Se han descrito dos casos de insomnio, agitación, temblor, cefalea y empeoramiento de depresión cuando fenelzina (un IMAO) se administró con ginseng. Se observaron efectos similares con otros IMAOs. Se desconoce el mecanismo de la interacción. Se debería evitar tomar ginseng durante el tratamiento con un IMAO y también en las siguientes semanas después de interrumpir un IMAO.
- ✓ Cefalea aguda y aumento de la TA. Datos preliminares sugieren que los IMAOs inhiben el mb de la cafeína, predisponiendo al paciente a los signos y síntomas de un exceso de cafeína. Se ha notificado un único caso de dicha reacción en una paciente que recibió fenelzina y cafeína. Evitar cafeína hasta 14 días después de parar el IMAO.

## ¿Qué se ha hecho hasta ahora?

- ✓ Revisión durante el 2011 por miembros del grupo GEDEFO Cataluña

## ¿Qué falta por hacer?

- ✓ Revisión de nuevos citostáticos: crizotinib, gefitinib, pazopanib, everolimus, abiraterona

