

## Le interazioni tra farmaci

a cura di **Alessandro Nobili** e **Luca Pasina**

Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano

Servizio Informazione sui Farmaci nell'Anziano

Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri", Milano

### Che cosa si intende per interazioni tra farmaci

Un'interazione tra farmaci si verifica quando la risposta farmacologica o clinica alla somministrazione contemporanea di due o più farmaci è diversa da quella attesa sulla base degli effetti noti dei due o più farmaci somministrati singolarmente, o più semplicemente quando gli effetti di un farmaco vengono modificati dalla presenza di un altro farmaco.

### Quali sono gli effetti delle interazioni tra farmaci

Nel valutare gli effetti di una interazione, oltre alla contemporanea somministrazione di due o più farmaci è necessario considerare una serie di fattori legati:

- **ai singoli farmaci:** dosi impiegate, modalità di somministrazione, proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche, intervallo con cui i diversi farmaci vengono somministrati, durata della terapia,
- **alle caratteristiche del paziente:** età, stato di salute, presenza di polipatologie, assunzione di altre terapie non note o non segnalate dal malato al medico (per esempio assunzione di farmaci da banco, prodotti a base di erbe, etc.), compliance, predisposizione individuale,
- **al contesto** in cui i farmaci sono prescritti (ambulatori, ospedali, case di riposo),
- **alla capacità del medico** di riconoscere e diagnosticare una interazione tra farmaci.

Gli effetti di una interazione tra farmaci possono comportare da un lato la perdita di efficacia di uno dei due farmaci oppure la comparsa di effetti collaterali in alcuni casi anche gravi.

Entrambi gli effetti possono avere conseguenze dirette sulla salute del paziente o perché può venire meno l'effetto terapeutico di un farmaco su una patologia, o perché venendo potenziato l'effetto di un farmaco aumenta il rischio di effetti collaterali.

I farmaci antitumorali presentano nella maggior parte dei casi un indice terapeutico (il rapporto tra dose necessaria per ottenere l'effetto terapeutico e la dose a cui possono manifestarsi effetti tossici) molto piccolo e, spesso, le dosi richieste per ottenere un effetto terapeutico comportano inevitabilmente anche effetti avversi su diversi organi e apparati. Questi effetti tossici possono essere potenziati o indotti dall'interazione con altri farmaci di uso comune (come, antibiotici, antimicotici, antidepressivi, antiepilettici e anticoagulanti)

### Quali sono i meccanismi alla base delle interazioni

Per comprendere i meccanismi che sono responsabili delle interazioni tra farmaci è fondamentale avere ben chiaro che un farmaco, una volta che viene introdotto nel nostro organismo deve passare attraverso una serie di tappe obbligate prima di raggiungere gli organi bersaglio e i rispettivi siti d'azione.

In particolare, un farmaco somministrato per bocca, deve essere assorbito a livello gastroenterico, passare quindi nel sangue e attraverso il sistema dei vasi portali raggiungere il fegato. Quest'organo funziona come una grossa centrale chimica che, attraverso numerosi sistemi enzimatici (i citocromi) provoca una serie di trasformazioni, che possono portare alla produzione di nuove molecole (i cosiddetti metaboliti). Il farmaco così modificato viene liberato nella circolazione

sistemica e può raggiungere gli organi bersaglio. Una certa quota di farmaco infine viene eliminata dall'organismo o per via renale o per altre vie (biliare, fecale). Tutti questi passaggi possono essere sede di interazioni tra farmaci, più o meno gravi sul piano clinico.

Alcuni esempi serviranno a rendere più chiari questi concetti:

- ◆ per quanto riguarda le interazioni a livello dell'assorbimento dei farmaci gli antiacidi possono ridurre l'assorbimento intestinale delle tetracicline, di altri antibiotici e dei bifosfonati (farmaci utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi). Non sono segnalate interazioni clinicamente significative che coinvolgano imatinib e sunitinib.
- ◆ Molte delle interazioni sono sostenute dall'effetto di un farmaco sull'attività degli enzimi che a livello epatico sono responsabili del metabolismo dei farmaci. I meccanismi più conosciuti sono quelli di induzione (aumento dell'attività) e di inibizione (riduzione dell'attività) di questi sistemi enzimatici. E' questo il meccanismo più comunemente coinvolto nelle interazioni che riguardano imatinib e sunitinib. Un aumento dell'attività enzimatica indotto da farmaci come alcuni antiepilettici, ipnotico-sedativi, antidiabetici orali può portare ad una riduzione più o meno importante delle concentrazioni plasmatiche e quindi degli effetti di imatinib e sunitinib. Una riduzione dell'attività degli enzimi epatici da parte di farmaci quali, l'amiodarone (un antiaritmico), alcuni antimicotici (fluconazolo, miconazolo, ketoconazolo), alcuni antibiotici (eritromicina, claritromicina) e la cimetidina (un noto antiulcera), può comportare un aumento della concentrazione plasmatica di imatinib e sunitinib con un aumento del rischio degli effetti avversi di questi farmaci.
- ◆ Un altro meccanismo responsabile di interazioni tra farmaci riguarda i meccanismi di eliminazione soprattutto per via renale dei farmaci. Anche in questo caso un aumento o una riduzione dell'escrezione di un certo farmaco può determinare una minore o maggiore disponibilità di farmaco in circolo e quindi dei suoi effetti; è il caso per esempio dell'interazione tra alcuni diuretici e il litio o di alcuni antiaritmici (chinidina, verapamil e amiodarone) e la digitale. Non sono segnalate interazioni clinicamente significative che coinvolgano imatinib e sunitinib.
- ◆ Infine molte interazioni possono avvenire a livello dei siti d'azione specifici dei farmaci con un meccanismo di sinergia, che porta al potenziamento dell'effetto di uno dei due farmaci (per esempio l'aumento dell'azione sedativa in seguito a somministrazione di benzodiazepine e antistaminici), o di antagonismo tra i due farmaci (per esempio alcuni diuretici e gli ipoglicemizzanti orali), con riduzione/annullamento dell'effetto di uno dei due farmaci. Non sono segnalate interazioni clinicamente significative che coinvolgano imatinib e sunitinib.

Studi recenti hanno inoltre permesso di identificare nuovi meccanismi alla base delle interazioni, come il caso della glicoproteina P e del ruolo della diversità e variabilità genetica interindividuale. Lo sviluppo di questi studi consentirà di approfondire i meccanismi responsabili delle interazioni e di definire i soggetti che da un punto di vista genetico sono più a rischio di interazioni tra farmaci, attraverso la determinazione dei fenotipi dei diversi sistemi enzimatici a livello epatico.

### **Quali sono i farmaci più a rischio**

Il rischio di interazioni tra farmaci è direttamente proporzionale al numero di farmaci assunti e le interazioni più frequenti riguardano in particolare i farmaci il cui uso è più comune (per esempio i farmaci per le malattie cardiovascolari o per i disturbi dell'apparato muscolo scheletrico come artrosi, artrite, o per disturbi neuro-psichici quali depressione, ansia e insonnia), o quelli che vengono assunti cronicamente (per esempio i contraccettivi orali, gli anticoagulanti, alcuni anti-infiammatori e antidolorifici, gli antidepressivi, gli ansiolitici, gli antipertensivi e i farmaci che riducono il colesterolo).

Il rischio di interazioni aumenta inoltre quando vengono utilizzati farmaci che agiscono sullo stesso sito d'azione o sullo stretto distretto anatomico. In questi casi si può provocare un potenziamento o una riduzione dell'effetto di uno dei farmaci o lo sviluppo di reazioni avverse. E' il caso per esempio di alcuni ansiolitici il cui effetto sedativo può essere aumentato dalla contemporanea

somministrazione di farmaci antistaminici, o dalla combinazione di più farmaci attivi sul sistema nervoso centrale (per esempio benzodiazepine, antipsicotici, antidepressivi).

Infine è utile ricordare i farmaci il cui indice terapeutico (ovvero il rapporto tra effetti terapeutici ed effetti tossici) è particolarmente piccolo (per esempio la digitale, alcuni immunosoppressori, alcuni anticoagulanti, alcuni analgesici che agiscono sul sistema nervoso centrale e la maggior parte dei farmaci antitumorali) e quindi estremamente sensibili ad interferenze con altri farmaci che ne possono alterare le concentrazioni plasmatiche. Un esempio è l'aumento degli effetti tossici della digitale, in particolare aritmie cardiache quando somministrata contemporaneamente ad alcuni diuretici o antiaritmici, e il rischio di emorragie in seguito a contemporanea somministrazione della warfarina, un anticoagulante orale e alcuni antibiotici, antimicotici e anti-infiammatori non steroidei.

### **Quali sono i soggetti più a rischio**

I pazienti con patologie croniche (scompenso cardiaco, depressione, psicosi, epatopatie e nefropatie croniche, osteoartrosi) che necessitano di politerapie prolungate nel tempo, i pazienti con insufficienza epatica o renale e di conseguenza i farmaci utilizzati per il loro trattamento rappresentano alcune delle categorie più a rischio di interazioni. In questi casi particolare attenzione deve essere posta anche all'automedicazione poiché farmaci di uso comune come lassativi, analgesici, antiacidi possono causare interazioni anche gravi con le terapie di base.

Le donne che fanno uso di contraccettivi orali e che possono andare incontro ad interazioni con altri farmaci (in particolare antibiotici, antimicotici, antivirali, lassativi), con il rischio di gravidanze non programmate.

Gli anziani in quanto sono generalmente soggetti a polipatologie e quindi a politerapie e risentono delle modificazioni indotte dall'età sui diversi meccanismi di bio-trasformazione dei farmaci. L'effetto di alcuni farmaci per l'ipertensione come gli ACE-inibitori, i diuretici, i beta-bloccanti può essere ridotto dalla contemporanea assunzione di un anti-infiammatorio non steroideo per il trattamento del dolore.

Per quanto concerne l'età pediatrica, non vi sono particolari differenze relativamente ai meccanismi delle interazioni tra farmaci. Il problema va quindi inquadrato nel contesto più generale dell'uso "razionale" dei farmaci nel bambino, evitando quanto più possibile di ricorrere in maniera indiscriminata all'uso di farmaci.

Lo stesso discorso vale per l'uso dei farmaci in gravidanza, il cui ricorso dovrebbe essere limitato a quelle situazioni in cui la patologia di base rappresenta un grave rischio per la madre e il nascituro..

### **Interazioni tra farmaci ed alimenti**

La maggior parte si verifica a livello dell'assorbimento gastrointestinale dei farmaci. Il cibo può avere effetti sia sulla velocità di assorbimento che sulla quantità di farmaco assorbito. A tutti è noto, ad esempio, che gli anti-infiammatori non steroidei devono essere assunti a stomaco pieno per diminuire gli effetti irritanti gastrici. Prodotti caseari (latte, formaggi, yogurt) in quanto ricchi di calcio possono ridurre l'assorbimento di molti antibiotici, per cui è bene assumere questi farmaci 1 ora prima o 2 ore dopo il consumo di questi alimenti.

Un consiglio è di fare sempre riferimento al foglietto illustrativo dove, quando necessario, viene segnalato se il farmaco va assunto a stomaco pieno o lontano dai pasti.

Non vi sono ad oggi evidenze a sostegno di interazioni clinicamente significative tra alimenti, vitamine, integratori, bibite, caffè e altre bevande contenenti caffeina o simili, se consumate in quantità opportune e imatinib o sunitinib.

### **Interazioni tra farmaci e succo di pompelmo**

Il succo di pompelmo è in grado di aumentare in maniera significativa la biodisponibilità di alcuni farmaci, tra cui imatinib o sunitinib, attraverso un meccanismo di inibizione dell'attività di alcuni enzimi che a livello epatico sono responsabili della trasformazione dei farmaci. Il risultato è nella maggior parte dei casi un aumento della concentrazione di farmaco libero che può quindi

comportare un aumento della tossicità del farmaco con conseguenti effetti collaterali. Altri farmaci che risentono maggiormente di questo effetto sono: i calcioantagonisti (amlodipina, nifedipina, felodipina, nicardipina, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitrendipina e verapamil) impiegati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa o di altre patologie cardiovascolari, alcuni ipocolesterolemizzanti orali (atorvastatina, lovastatina, simvastatina), l'astemizolo e la terfenadina (noti antistaminici), la cisapride (comunemente utilizzata per il trattamento della dispepsia), la carbamazepina (molto usata per il trattamento dell'epilessia), alcuni tranquillanti minori (buspirone, diazepam, midazolam, triazolam) utilizzati per il trattamento dei disturbi del sonno e dell'ansia e alcuni antidepressivi (clomipramina e sertralina).

Il consiglio è quindi, per chi assume farmaci di evitare l'assunzione di succo di pompelmo e di preferire altri tipi di bevande. Bastano infatti poche dosi di succo di pompelmo, soprattutto se molto concentrato per sviluppare queste interazioni.

### **Interazioni tra farmaci e alcool**

I soggetti in terapia con farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale (antidepressivi, barbiturici, antipsicotici, benzodiazepine, antiepilettici, analgesici oppioidi) o con farmaci come gli antistaminici, il paracetamolo, alcuni antibiotici e antimicotici dovrebbero evitare di assumere bevande alcoliche. Infatti l'alcool può aumentare, anche a piccole dosi, gli effetti di depressione sul sistema nervoso centrale prodotti da questi farmaci, con conseguente sedazione, riduzione della vigilanza e delle capacità attenzionali, riduzione dei riflessi e in alcuni casi torpore fino al coma.

### **Interazioni tra farmaci e prodotti a base di erbe**

La crescente diffusione di prodotti a base di erbe o di prodotti omeopatici, non può non suscitare l'interesse per eventuali rischi di interazione tra questi prodotti e i farmaci tradizionali.

Il caso forse meglio studiato e conosciuto è quello dell'*hypericum perforatum* (più conosciuto come "iperico" o "Erba di San Giovanni") e utilizzato per il trattamento della depressione di grado lieve o moderato. Da studi recenti è stato dimostrato che l'iperico può interagire con diversi farmaci, tra cui imatinib e sunitinib, alterandone il metabolismo a livello epatico. In particolare sono state descritte interazioni con alcuni antidepressivi (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, trazodone, sertralina e nefazodone), con i triptani (sumatriptan, rizatriptan e zolmitriptan) farmaci impiegati per il trattamento della cefalea e dell'emicrania provocando un aumento degli effetti serotoninergici (agitazione, tremori, disturbi cognitivi, ipertensione arteriosa), con la warfarina (un anticoagulante orale) riducendone l'efficacia, con i contraccettivi orali riducendone l'effetto e aumentando il rischio di gravidanze non desiderate, con la digossina riducendone gli effetti cardioprotettivi e con alcuni antivirali utilizzati per il trattamento dell'AIDS.

Il consiglio è quindi di utilizzare molta cautela nell'associare i farmaci convenzionali con le cosiddette terapie alternative nella convinzione che anche se non efficaci, male non fanno.

### **Cosa fare per ridurre il rischio di interazioni tra farmaci**

Alcuni suggerimenti utili per un uso più sicuro dei farmaci e per prevenire possibili interazioni sono i seguenti:

- abituarsi a chiedere al medico che prescrive un farmaco: quando deve essere assunto, a che dosi, quali sono gli eventuali rischi di interazione con eventuali terapie già in corso.
- Imparare a consultare attentamente il foglietto illustrativo, anche se può apparire a prima vista poco comprensibile.
- Essere consapevoli che con più farmaci si utilizzano, maggiore è il rischio di interazioni e di effetti indesiderati. Quindi un uso razionale ed essenziale dei farmaci può costituire la prima regola di prevenzione delle interazioni. Per molti disturbi è infatti meglio modificare certe cattive abitudini alimentari o di vita piuttosto che far ricorso ai farmaci.
- Per quanto riguarda le possibili interazioni con gli alimenti leggere attentamente le istruzioni di somministrazione sul foglietto illustrativo, in particolare se è necessario assumere il farmaco lontano dai pasti oppure a stomaco pieno.

- Per i soggetti che in seguito a patologie croniche o polipatologie sono costretti ad assumere politerapie l'aggiunta di un altro farmaco, anche se "da banco" o prescritto da uno specialista, può costituire un rischio: è quindi consigliabile far sempre presente al medico o al farmacista l'elenco dei farmaci che si assumono abitualmente.
- Qualora in seguito all'aggiunta di un nuovo farmaco alle terapie già in corso compaiano sintomi o disturbi non presenti in precedenza è bene far presente la situazione al proprio medico. Fare molta attenzione a questi cambiamenti soprattutto nella prima settimana di terapia.
- Ricordarsi che il succo di pompelmo può interagire con diversi farmaci, per cui in corso di terapie farmacologiche è consigliabile evitarne l'uso.
- Non pensare che i prodotti a base di erbe, in quanto naturali, siano privi di rischi di interazioni con i farmaci tradizionali.

**Per concludere:**

In un contesto dove le conoscenze sono piuttosto frammentarie o provengono da modelli sperimentali o da studi su volontari sani, da cui è spesso difficile estrapolare informazioni sulla rilevanza clinica e indicazioni di comportamento pratico, il ruolo della segnalazione (mediante apposita scheda di segnalazione spontanea) da parte del paziente e del medico curante di situazioni/eventi avversi che si dovessero verificare durante la co-somministrazione di imatinib o sunitinib con altri farmaci, è di fondamentale importanza per acquisire conoscenze e formulare ipotesi su associazioni di farmaci che potrebbero provocare alterazioni nella risposta terapeutica o effetti indesiderati.

La sorveglianza e la segnalazione sono quindi due elementi di cui ogni paziente e medico dovrebbero farsi responsabili e nel caso di sospetto segnalare.

Per qualsiasi dubbio su nuove prescrizioni rivolgersi al proprio medico curante o al farmacista di fiducia.

Di seguito sono riportate alcune tabelle riassuntive delle principali interazioni relative a imatinib e sunitinib.

**Per ulteriori informazioni o chiarimenti è possibile contattarci al Numero del Servizio di informazione sui farmaci: 02-3570319**



## Interazioni clinicamente rilevanti delle specialità medicinali a base di Imatinib (Glivec)

Principio interagente	Nome commerciale	Rilevanza clinica	Possibili effetti	Comportamento clinico
Aprepitant	<i>EMEND</i>	maggiore	aumento dei livelli plasmatici di imatinib	ridurre le dosi di imatinib
Carbamazepina	<i>CARBAMAZEPINA TEGRETOL</i>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib	monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
Ciclosporina	<i>SANDIMMUN SANDIMMUN NEORAL</i>	moderata	aumento delle concentrazioni plasmatiche di ciclosporina	usare con cautela l'associazione
Claritromicina	<i>KLACID MACLADIN VECLAM</i>	moderata	aumento dei livelli plasmatici di imatinib	ridurre le dosi di imatinib
Desametasone	<i>CLORADEX CORTI ARSCOLLOID DECADRON DERMADEX DESALFA DESAMETASONE DESAMIX EFFE DESAMIX NEOMICINA DEXAMONO DOXIPROCT ETA BIOCORTILEN ETACORTILEN LUXAZONE LUXAZONE EPARINA MEGACORT NETILDEX SOLDESAM TOBRADEX VISUMETAZONE</i>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib	monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
Eletriptan	<i>RELPAZ</i>	moderata	aumento dei livelli plasmatici di eletriptan	usare con cautela l'associazione e se necessario monitorare pressione sanguigna e battito cardiaco
Eritromicina	<i>ERITROCINA ERITROMICINA ERYACNE ISOTREXIN LAUROMICINA ZINERYT</i>	moderata	aumento delle concentrazioni plasmatiche di imatinib	usare con cautela l'associazione
Fenitoina	<i>AURANTIN DINTOINA</i>	minore	aumento delle concentrazioni plasmatiche	monitorare i livelli plasmatici di imatinib

	<i>DINTOINALE FENITOINA GAMIBETAL COMPLEX METINAL IDANTOINA</i>		di imatinib	
<b>Fenobarbital</b>	<i>FENOBARBITALE GAMIBETAL COMPLEX GARDENALE LUMINALE METINAL IDANTOINA L</i>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib	monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
<b>Iperico o erba di San Giovanni</b>	<i>NERVAXON PROSEREM QUIENS REMOVITIVE</i>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib	monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
<b>Itraconazolo</b>	<i>ITRACONAZOLO ITRACONAZOLO TRAZER TRIASPORIN TRIASPORIN</i>	moderata	aumento dei livelli plasmatici di imatinib	usare con cautela l'associazione
<b>Ketoconazolo</b>	<i>KETOCONAZOLO NIZORAL TRIATOP</i>	moderata	aumento dei livelli plasmatici di imatinib	usare con cautela l'associazione
<b>levotiroxina</b>	<i>DERMOCINETIC EUTIROX SOMATOLINE TIRACRIN TIROIDE AMSA TIROSINT</i>	moderata	diminuzione dell'efficacia delle levotiroxina e peggioramento dell'ipotiroidismo	aumentate il dosaggio delle levotiroxina
<b>Pimozide</b>	<i>ORAP</i>	moderata	aumento dei livelli plasmatici di pimozide	usare con cautela l'associazione e se necessario aumentare la dose di imatinib
<b>Rifabutina</b>	<i>MYCOBUTIN</i>	moderata	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib	monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
<b>Rifampicina</b>	<i>RIFADIN RIFAMPICINA RIFATER RIFINAH RIMACTAZID RIMCURE</i>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di imatinib	monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario aumentare le dosi fino al 50%
<b>Simvastatina</b>	<i>ALPHEUS INEGY LIPENIL LIPONORM LIPONORM OMISTAT</i>	minore	aumento delle concentrazioni plasmatiche di imatinib	ridurre le dosi di imatinib

	<i>SIMBATRIX SIMVASTATINA SINVACOR SINVAT SIVASTIN VYTORIN XIPOCOL ZOCOR</i>			
<b>Voriconazolo</b>	<i>VFEND</i>	moderata	aumento dei livelli plasmatici di imatinib	usare con cautela l'associazione
<b>Warfarina</b>	<i>COUMADIN</i>	maggiore	aumento del rischio di emorragie	utilizzare eparine a basso peso molecolare in alternativa alla warfarina. In caso contrario monitorare attentamente l'INR o il tempo di protrobina
<b>Succo di Pompelmo</b>		moderata	aumento dei livelli plasmatici di imatinib e dei suoi metaboliti attivi	monitorare i livelli plasmatici di imatinib e se necessario diminuire le dosi

*Nota: le formulazioni ad uso topico o locale come pomate, collirio e creme e tutte quelle in cui la concentrazione di principio attivo è bassa presentano un modesto rischio di interazioni se impiegate alle dosi e secondo le indicazioni raccomandate*



### **Interazioni clinicamente rilevanti delle specialità medicinali a base di Sunitinib (Sutent)**

<b>Principio interagente</b>	<b>Nome commerciale</b>	<b>Rilevanza clinica</b>	<b>Possibili effetti</b>	<b>Comportamento clinico</b>
<b>Atazanavir</b>	<i>REYATAZ</i>	maggiore	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	ridurre le dosi di sunitinib fino ad un minimo di 37.5 mg (*)
<b>Carbamazepina</b>	<i>CARBAMAZEPINA TEGRETOL</i>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di sunitinib	monitorare i livelli plasmatici di sunitinib e se necessario aumentare le dosi da 12.5 a 87.5, mg a seconda della tollerabilità del soggetto
<b>Claritromicina</b>	<i>KLACID MACLADIN VECLAM</i>	moderata	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	ridurre le dosi di sunitinib
<b>Desametasone</b>	<i>CLORADEX</i>	maggiore	diminuzione dei livelli	monitorare i livelli plasmatici di

	<b>CORTI ARSCOLLOID</b> <b>DECADRON</b> <b>DERMADEX</b> <b>DESALFA</b> <b>DESAMETASONE</b> <b>DESAMIX EFFE</b> <b>DESAMIX NEOMICINA</b> <b>DEXAMONO</b> <b>DOXIPROCT</b> <b>ETA BIOCORTILEN</b> <b>ETA BIOCORTILEN V.C.</b> <b>ETACORTILEN</b> <b>LUXAZONE</b> <b>LUXAZONE EPARINA</b> <b>MEGACORT</b> <b>NETILDEX</b> <b>SOLDESAM</b> <b>TOBRADEX</b> <b>VISUMETAZONE</b>		plasmatici di sunitinib	sunitinib e se necessario aumentare le dosi da 12.5 a 87.5, mg a seconda della tollerabilità del soggetto
<b>Indinavir</b>	<b>CRIXIVAN</b>	maggiore	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	ridurre le dosi di sunitinib fino ad un minimo di 37.5 mg (*)
<b>Fenitoina</b>	<b>AURANTIN</b> <b>DINTOINA</b> <b>DINTOINALE</b> <b>FENITOINA</b> <b>GAMIBETAL COMPLEX</b> <b>METINAL IDANTOINA</b>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di sunitinib	monitorare i livelli plasmatici di sunitinib e se necessario aumentare le dosi da 12.5 a 87.5, mg a seconda della tollerabilità del soggetto
<b>Fenobarbital</b>	<b>FENOBARBITALE</b> <b>GAMIBETAL COMPLEX</b> <b>GARDENALE</b> <b>LUMINALE</b> <b>METINAL IDANTOINA L</b>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di sunitinib	monitorare i livelli plasmatici di sunitinib e se necessario aumentare le dosi da 12.5 a 87.5, mg a seconda della tollerabilità del soggetto
<b>Iperico o erba di San Giovanni</b>	<b>NERVAXON</b> <b>PROSEREM</b> <b>QUIENS</b> <b>REMOVIVE</b>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di sunitinib	monitorare i livelli plasmatici di sunitinib e se necessario aumentare le dosi
<b>Itraconazolo</b>	<b>ITRACONAZOLO</b> <b>ITRACONAZOLO</b> <b>TRAZER</b> <b>TRIASPORIN</b> <b>TRIASPORIN</b>	maggiore	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	ridurre le dosi di sunitinib fino ad un minimo di 37.5 mg (*)
<b>Ketoconazolo</b>	<b>KETOCONAZOLO</b> <b>NIZORAL</b> <b>TRATOP</b>	maggiore	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	ridurre le dosi di sunitinib fino ad un minimo di 37.5 mg (*)

<b>Metadone</b>	<b>EPTADONE METADONE</b>	maggiore	aumento del rischio di prolungamento dell'intervallo QT	monitorare la funzionalità cardiaca
<b>Rifabutina</b>	<b>MYCOBUTIN</b>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di sunitinib	monitorare i livelli plasmatici di sunitinib e se necessario aumentare le dosi da 12.5 a 87.5, mg a seconda della tollerabilità del soggetto
<b>Rifampicina</b>	<b>RIFADIN RIFAMPICINA RIFATER RIFINAH RIMACTAZID RIMCURE</b>	maggiore	diminuzione dei livelli plasmatici di sunitinib	monitorare i livelli plasmatici di sunitinib e se necessario aumentare le dosi da 12.5 a 87.5, mg a seconda della tollerabilità del soggetto
<b>Ritonavir</b>	<b>KALETRA NORVIR</b>	maggiore	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	ridurre le dosi di sunitinib fino ad un minimo di 37.5 mg (*)
<b>Saquinavir</b>	<b>INVIRASE</b>	maggiore	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	ridurre le dosi di sunitinib fino ad un minimo di 37.5 mg (*)
<b>Telitromicina</b>	<b>KETEK</b>	maggiore	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	ridurre le dosi di sunitinib fino ad un minimo di 37.5 mg (*)
<b>Succo di Pompelmo</b>		moderata	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	monitorare i livelli plasmatici di sunitinib e se necessario diminuire le dosi
<b>Voriconazolo</b>	<b>VFEND</b>	maggiore	aumento dei livelli plasmatici di sunitinib e dei suoi metaboliti attivi	ridurre le dosi di sunitinib fino ad un minimo di 37.5 mg (*)

*Nota: le formulazioni ad uso topico o locale come pomate, collirio e creme e tutte quelle in cui la concentrazione di principio attivo è bassa presentano un modesto rischio di interazioni se impiegate alle dosi e secondo le indicazioni raccomandate*

*(\*) Nella letteratura medica, i dati disponibili suggeriscono di ridurre il dosaggio a 37.5 mg nel caso in cui venga utilizzato il dosaggio giornaliero di 50 mg. Non sono disponibili dati che suggeriscono una correzione del dosaggio nel caso di trattamenti con dosi di 37.5mg/die di Sunitinib, ma è comunque opportuno essere informati che vi è la possibilità di un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche e che è quindi necessario monitorare l'insorgenza di eventuali reazioni avverse.*

**Le indicazioni della letteratura medica suggeriscono comunque, in linea generale, di monitorare sempre l'insorgenza di reazioni avverse nel caso in cui si utilizzino co-somministrazioni che possono ridurre o incrementare il metabolismo di Imatibin e Sunitinib, come di qualunque altro farmaco il cui metabolismo risulti alterato.**