EPHEDRA
FORMACIÓN

INTERACCIONES ALIMENTO-FÁRMACO

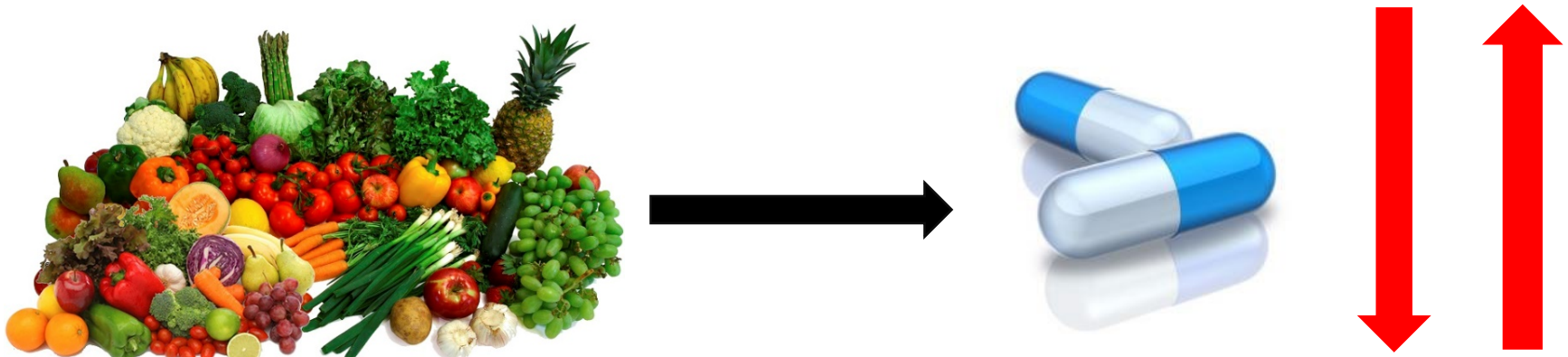
Mar Blanco Rogel

Julio 2021

EPHEDRA
FORMACIÓN

INTERACCIONES

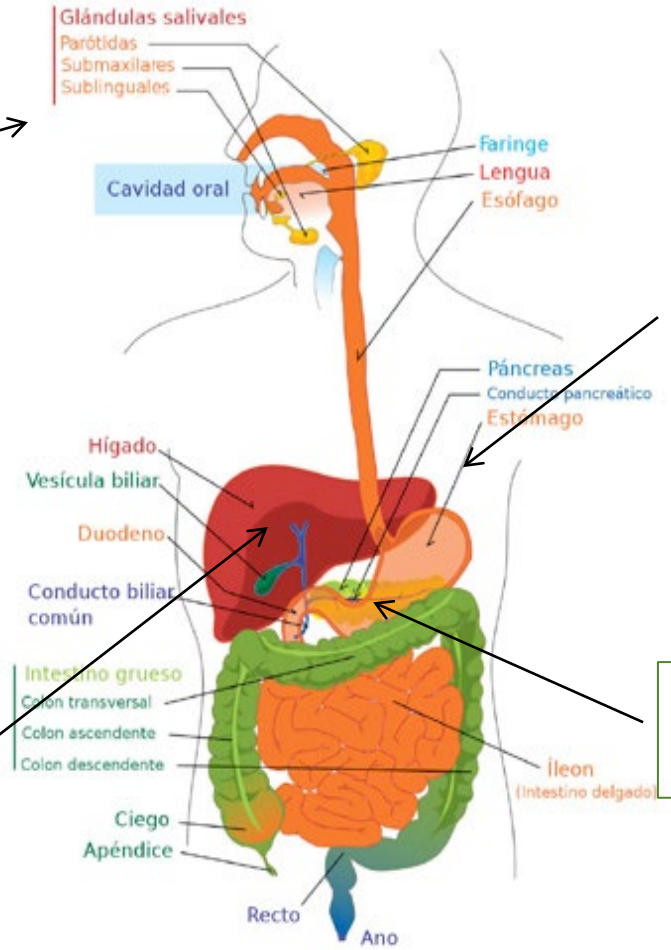
ALIMENTO/NUTRIENTE- FÁRMACO



DIGESTIÓN DE LOS ALIMENTOS

Enzimas salivares

Alimento:
HC
Proteínas
Grasas



Digestión parcial

pH ácido
Secreciones gástricas

Enzimas pancreáticos
Sales biliares

Glucosa
Ácidos grasos
Aminoácidos

Agua
Electrolitos

LO MÁS FRECUENTE…

Revisión Pubmed 2001-2016:

- Zumo de pomelo
- Zumo de naranja
- Vegetales de hoja verde (vit K)
- Bebidas con bases xánticas
- Alimentos ricos en tiramina
- Leche/productos lácteos

Revisión Pubmed 2001-2016:

- Warfarina
- Estatinas
- Bloqueadores de los canales de calcio
- Antibióticos
- Inhibidores MAO

Bago, M. et al. Food And Drug Interactions. Clinical Therapeutics., 2016. Volume 38 , Issue 10 , Pag10

LÁCTEOS

FÁRMACOS
Tetraciclinas
Quinolonas
Propanolol
Mercaptopurina
AINEs
Digital
Amilorida
Omeprazol
Espironolactona
Ranitidina

- Reducción de la absorción
- Reducción de la biodisponibilidad

SEPARAR TOMAS

ALIMENTO	MEDICAMENTOS	EFECTO
LECHE Y ALIMENTOS ENRIQUECIDOS CON SALES DE HIERRO	▪ FLUOROQUINOLONAS (Ciprofloxacino, enoxacino, norfloxacino, ofloxacino) ▪ TETRACICLINAS	Reduce la absorción
LECHE Y ALIM. ENRIQUECIDOS CON SALES DE HIERRO y alimentos en general	▪ BIFOSFONATOS (alendronato, clodornato, etidronato)	Reduce la absorción
Alimentos ricos en TIRAMINA (Patés, salami, arenques, quesos curados)	▪ INHIBIDORES DE LA MAO	Crisis hipertensivas
	EN REALIDAD SE TRATA DE UNA IMA, ya que lo que se produce es una disminución de la metabolización de las aminas.	
SOJA (proteína rica en isoflavonas).	▪ HALOPERIDOL, FENITOINA, CLOZAPINA, WARFARINA [descritas para la isoflavona semisintética **ipriflavona**]	Aumento de la toxicidad
	▪ ANTIESTRÓGENOS (Tamoxifeno)	Antagonismo controvertido
	▪ ANTIRRETROVIRALES	Disminución de la absorción (50%)

ALIMENTO	MEDICAMENTOS	EFECTO
ZUMO DE POMELO	▪ ASPIRINA y AINEs	Acidez y ardor estomacal
	▪ ESTATINAS	Δ Riesgo rabdomiólisis
	▪ ANTAGONISTAS CANALES DEL CALCIO	Δ Niveles plasmáticos (en felodipino hasta un 330%) y por tanto toxicidad
	▪ CARBAMAZEPINA ▪ SAQUINAVIR ▪ MIDAZOLAN ▪ ALPRAZOLAM ▪ TRIAZOLAN ▪ CICLOSPORINA ▪ TACROLIMUS	Δ Niveles plasmáticos Δ Ciclosporina hasta un 60%
	▪ TERFENADINA ▪ ASTEMIZOL ▪ CISAPRIDA ▪ PRIMOZIDA	Δ Niveles plasmáticos y cardiotoxicidad
AGUACATE	▪ ACENOCUMAROL y posiblemente otros anticoagulantes	Reduce la absorción e induce el metabolismo.

ALIMENTO	MEDICAMENTOS	EFECTO
AJO	▪ ANTIRRETROVIRALES (Saquinavir y otros inhibidores de la proteasa)	Reducción de la biodisponibilidad
	▪ ACENOCUMAROL y posiblemente otros anticoagulantes	Potenciación efecto anticoagulante
ALIMENTOS RICOS EN VITAMINA K y CRUCÍFERAS (brécol, coles, coles de Bruselas, espinacas, nabo, lechuga,...)	▪ ANTICOAGULANTES (Acenocumarol, warfarina y posiblemente otros anticoagulantes)	Antagonizan su efecto Las crucíferas inducen su metabolismo hepático
ALIMENTOS RICOS EN GRASA	▪ ANTIRRETROVIRALES (Zidovudina, indinavir, didanosina)	Reducen su absorción hasta un 50%

Alimento	µg de vitamina K por 100 g de alimento
Lechuga	Hoja verde 126,3 µg Iceberg 24,10 µg Romana 102,5 µg
Coles	Cruda 76.0 µg Hervida sin sal 108,7 µg Roja cruda 38,2 µg
Espinacas	Cruda 482,9 µg (hoja 1641,9µg/340g) Congelada sin preparar 372 µg Hervida sin sal 493,6 µg
Brócoli	Crudo 101,6 µg (tallo 153.4µg/151g) Congelado 81,1 µg Crudo hervido sin sal 141,1 µg
Espárragos	Crudo 41,6 µg Hervido 50,6 µg Congelados hervidos 80 µg
Tomate	Maduros en lata en su jugo 2.6 µg/2.9 µg En polvo 48,8 µg Verde crudo 10,10 µg Rojo maduro cocinado 2,8 µg
Queso	Azul y cheddar 2,4µg Brie, Edam, gouda, y mozzarella 2,3µg Camembert 2 µg Añejo 2,5 µg Gruyere 2,7 µg Feta 1,8 µg Suizo 1,4 µg Parmesano 1,7µg

NUEVOS ANTICOAGULANTES

Int J Clin Pract. 2010 Jun;64(7):956-67. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02286.x.

Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants.

Walenga JM[1], Adiguzel C.

EPHEDRA
FORMACIÓN

ALIMENTO	MEDICAMENTOS	EFECTO
ALIMENTOS EN GENERAL	▪ ISONIAZIDA ▪ AZITROMICINA ▪ DIDANOSINA (Antirretroviral)	Reducen la absorción
	▪ SUCRALFATO	Se une a las proteínas. Separar 1 a 2 horas
FIBRAS (solubles e insolubles incluidos cereales integrales y pectinas)	▪ **TODOS** LOS MEDICAMENTOS EN GENERAL	Reducen o retardan al absorción. Separar 1 a 2 horas de la toma de medicamentos.

Br J Clin Pharmacol 1996; **42**: 743–746

Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man

J. L. McCRINDLE, T. C. LI KAM WA, W. BARRON & L. F. PRESCOTT
Clinical Pharmacology Unit, The Royal Infirmary, Edinburgh, UK

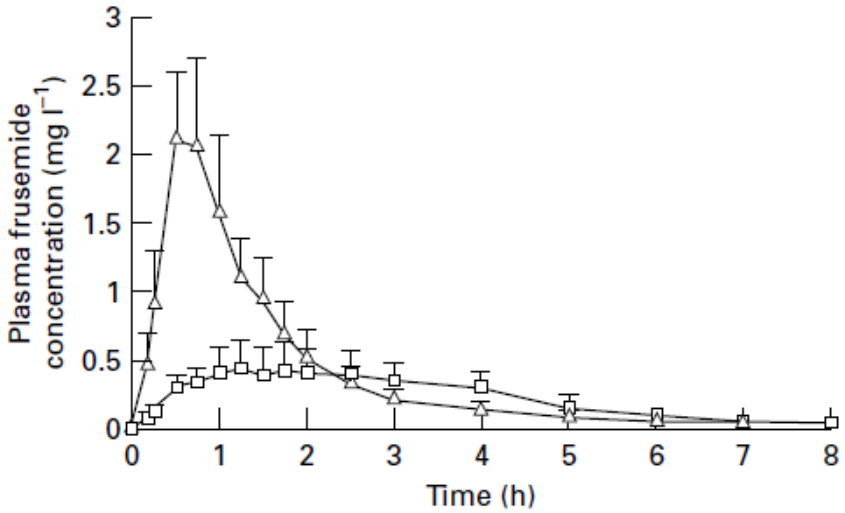
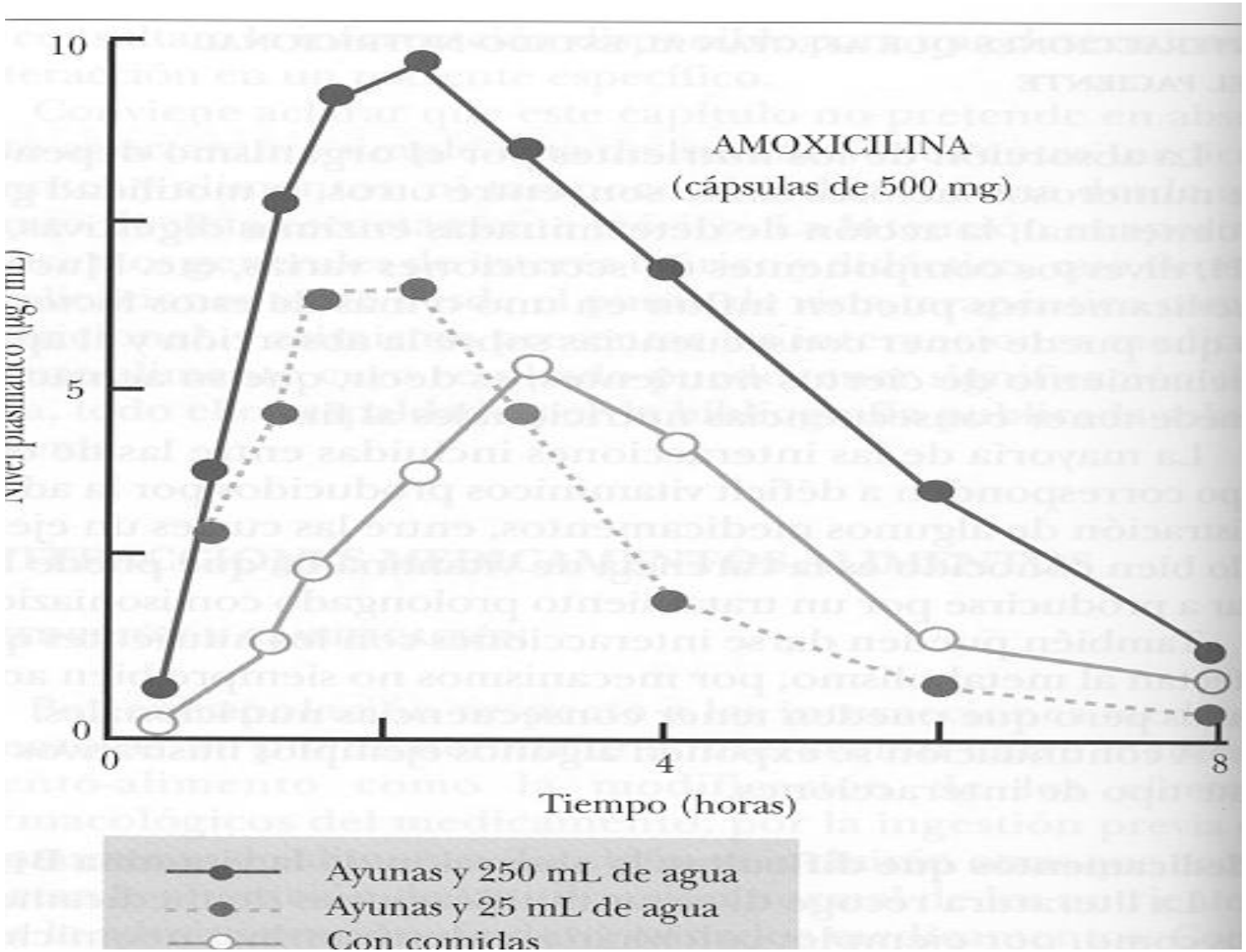


Figure 1 Mean ± s.d. plasma concentrations of frusemide following oral administration of 40 mg in solution with (□) and without (△) food in eight healthy volunteers.

EPHEDRA
FORMACIÓN



INTERACCIONES BEBIDA-FC

Indian J Exp Biol. 2003 Nov;41(11):1322-4.

Influence of acidic beverage (Coca-Cola) on pharmacokinetics of ibuprofen

Kondal A[1], Garg SK.

Antimicrob Agents Chemother. 1995 Aug;39(8):1671-5.

Effects of an acidic beverage (Coca-Cola) on absorption of ketoconazole.

Chin TW[1], Loeb M, Fong IW.

Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2002 Jan-Feb;24(1):31-3.

Effect of an acidic beverage (Coca-Cola) on the pharmacokinetics of carbamazepine in healthy volunteers.

Malhotra S[1], Dixit RK, Garg SK.

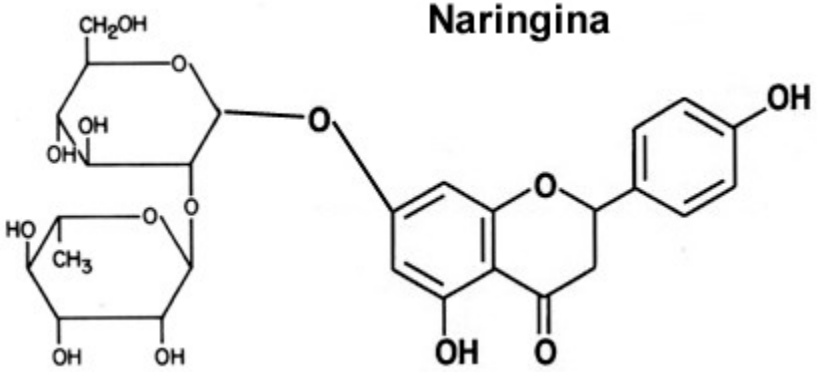
CAMBIOS FARMACOCINÉTICOS DEBIDO A LA PRESENCIA DE ALIMENTOS

- **CAMBIOS EN EL pH**
- **VACIADO GÁSTRICO**
- **QUELACIÓN**
- **MOTILIDAD INTESTINAL**
- **FC LIPOSOLUBLES. MAYOR O MENOR ABS**
- **CAFÉ/TÉ: precipitados**
- **FITOQUÍMICOS**

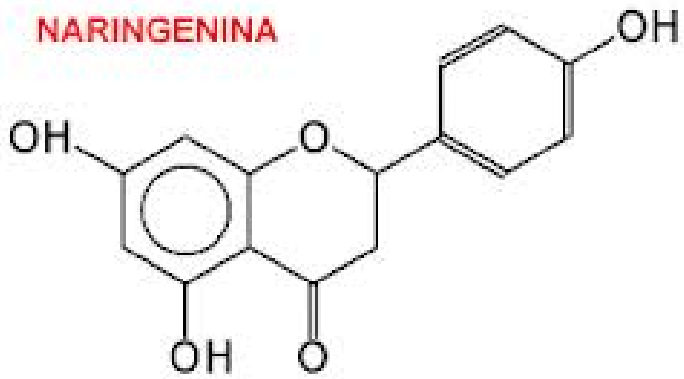
EPHEDRA
FORMACIÓN

ZUMO DE POMELO

Naringina



NARINGENINA



INTERACCIONES CON ZUMO DE POMELO

ZUMO DE POMELO	Antagonistas del Ca	Nicardipino, nimodipino
	Antihistamínicos	Terfenadina, astemizol
	Benzodiazepinas	Diazepam, triazolam
	Corticosteroides	Budesonida, metillprednisona
	Estatinas	Atorvastatina, lovastatina, simvastatina
	Inmunosupresores	Ciclosporina, tacrolimus
	Otros	Amiodarona, losartán, itraconazol, sildenafilo, warfarina, etinilestradiol

Summary of recent[a] controlled clinical studies involving CYP3A-mediated citrus juice–drug interactions.

Citrus juice	Subjects (n)	Administration regimen of drug and juice product (manufacturer)	Change in mean AUC	Reference
Grapefruit	Healthy volunteers (12)	S-ketamine 0.2 mg/kg × 1 on day 5 Normal strength (Greippi Täysmehu; Valio Ltd., Helsinki, Finland) Pre-treatment: 200 mL tid × 4 days Day 5: 150 mL with S-ketamine, 200 mL × 2 per pre-treatment schedule	↑ 185%[b] (p<0.001)	Peltoniemi et al., 2012
	Addison's disease patients (17)	Cortisone acetate[c] 6.3 to 25 mg bid or tid per patient's prescribed regimen Normal strength (Meierienes Premium Rosa Grapefruktjuice; Tine SA, Oslo, Norway) 200 mL tid with cortisone acetate × 2 days Day 3: 200 mL with cortisone acetate	Cortisol: ↑ 19%[d] (p<0.05) Cortisone: ↑ 8.6%[d] (NS)	Methlie et al., 2011
	Healthy volunteers (20)	Tolvaptan 60 mg × 1 Single strength (NSP) 240 mL × 1 with tolvaptan	↑ 73%[e] (NC)	Shoaf et al., 2012
	Healthy volunteers (21)	Colchicine 0.6 mg × 1 on day 4 "Undiluted" (NSP) Pre-treatment: 240 mL bid × 3 days Day 4: 240 mL with colchicine, 240 mL × 1 per pre-treatment schedule	↑ 2.7%[b] (NS)	Wason et al., 2011
	Hyperlipidemic patients (130; arm A: 60, arm B: 70)	Atorvastatin 10 to 40 mg daily per patient's prescribed regimen (arm A) Atorvastatin 5 to 20 mg daily per patient's prescribed regimen (arm B) Normal strength (NSP, Florida) 300 mL with atorvastatin × 90 days	Arm A: ↑ 19%[f] (p<0.05) Arm B: ↓ 26%[f] (p<0.001)	Reddy et al., 2011
	Chronic myelogenous leukemia patients (4)	Imatinib 400 mg daily Normal strength (Tropicana; Kirin, Tokyo, Japan) 250 mL with imatinib × 7 days	↑ 1.6%[g] (p = 0.715)	Kimura et al., 2011
Seville orange	Healthy volunteers (23)	Colchicine 0.6 mg × 1 on day 4 "Undiluted" (NSP) Pre-treatment: 240 mL bid × 3 days Day 4: 240 mL with colchicine, 240 mL × 1 per pre-treatment schedule	↓ 21% (SS)	Wason et al., 2011

tid, three times a day; bid, two times a day; NS, not statistically significant; NSP, not specified; NC, not calculated; SS, statistically significant as reflected by 90% confidence interval outside 80–125% range (i.e., no interaction range).

[a] Published since August 2010.
[b] Geometric mean AUC.
[c] Cortisone acetate administered orally is converted to cortisol by hepatic 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. Circulating cortisol and cortisone are metabolized mainly by 5α/β-reductases, but CYP3A4 also may contribute.
[d] Median AUC.
[e] n = 15.
[f] Median serum concentration at day 90 relative to baseline.
[g] Median peak concentration.

EPHEDRA
FORMACIÓN

OTROS ZUMOS?

1521-009X/41/3/615–621$25.00
DRUG METABOLISM AND DISPOSITION

http://dx.doi.org/10.1124/dmd.112.049635
Drug Metab Dispos 41:615–621, March 2013

NOTE

Long-Lasting Inhibitory Effect of Apple and Orange Juices, but Not Grapefruit Juice, on OATP2B1-Mediated Drug Absorption

Yoshiyuki Shirasaka, Megumi Shichiri, Yukiko Murata, Takanori Mori, Takeo Nakanishi, and Ikumi Tamai

Faculty of Pharmacy, Institute of Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

Received October 13, 2012; accepted December 21, 2012

J Pharm Sci. 2013 Sep;102(9):3418-26. doi: 10.1002/jps.23653. Epub 2013 Jun 21.

Major active components in grapefruit, orange, and apple juices responsible for OATP2B1-mediated drug interactions.

Shirasaka Y[1], Shichiri M, Mori T, Nakanishi T, Tamai I.

⊕ **Author information**

Abstract

We aimed to explore the major active components in grapefruit juice (GFJ), orange juice (OJ), and apple juice (AJ) that are responsible for OATP2B1-mediated drug interactions, by means of in vitro studies using Xenopus oocytes expressing OATP2B1 with a typical OATP2B1 substrate, estrone-3-sulfate. All three juices inhibited OATP2B1-mediated estrone-3-sulfate uptake with half-maximum inhibition (IC50) values of 0.222% (GFJ), 0.807% (OJ), and 2.27% (AJ). Eight major flavonoids (naringin, naringenin, hesperidin, hesperetin, phloridzin, phloretin, quercetin, and kaempferol) contained in the juices inhibited OATP2B1-mediated estrone-3-sulfate uptake with IC50 values of 4.63, 49.2, 1.92, 67.6, 23.2, 1.31, 9.47, and 21.3 μM, respectively. When the concentration-IC50 ratios ([C]/IC50) of these flavonoids in GFJ, OJ, and AJ were calculated, values of [C]/IC50 ≥ 100 were obtained for naringin in GFJ and hesperidin in OJ. No flavonoid in AJ showed a ratio higher than unity. However, significant inhibition of OATP2B1 was observed with a mixture of phloridzin, phloretin, hesperidin, and quercetin at the concentrations present in AJ. In conclusion, our results indicate that naringin and hesperidin are the major OATP2B1 inhibitors in GFJ and OJ, respectively, whereas a combination of multiple components appears to be responsible for OATP2B1 inhibition by AJ.

FIBRA DIETÉTICA

Fibras solubles: glucomanano, *Plantago* spp.

INTERACCIONES CON EL ALCOHOL

SITUACIONES QUE SE PUEDEN PRESENTAR

- El alcohol actúa modificando el efecto del fármaco (IAM)
  - **Farmacodinámicas** → Medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central

    El alcohol potencia los efectos depresores de fármacos sedantes como los antidepresivos o los analgésicos opiáceos

    El alcohol antagoniza los efectos de fármacos estimulantes del SNC
  - **Farmacocinéticas** → a distintos niveles , absorción, distribución, metabolización etc.
- El fármaco modifica la metabolización o el efecto tóxico del alcohol (IMA)

Posible Interacción	Posible Consecuencia
Alcohol-Acido acetil salicílico	Mayor riesgo de lesiones de la mucosa gástrica Riesgo de hepatotoxicidad
Alcohol-Acetaminofén	Riesgo de hepatotoxicidad
Alcohol-Analgésicos Opiodes	Riesgo de depresión respiratoria del SNC
Alcohol-Antihistamínicos	Alteración significativa de la función motora
Alcohol-Barbitúricos	Potencia efecto depresor del SNC y depresión respiratoria
Alcohol-Benzodiacepinas	Potencia efecto depresor del SNC
Alcohol-biguaninas antidiabéticas	Posible riesgo de hipoglicemia
Alcohol-Cefalosporina(cefamandol, cefoperazona, cefotetán)	Efecto antabuse
Alcohol-Cimetidina	Riesgo de intoxicación etílica
Alcohol-Fenitoína	Aumentan los niveles séricos de fenitoína, con riesgo de toxicidad
Alcohol-Fenobarbital	Aumentan los niveles séricos de fenobarbital, con riesgo de toxicidad
Alcohol-Ketoconazol	Efecto antabuse y riesgo de hepatotoxicidad
Alcohol-Metronidazol	Efecto antabuse
Alcohol-Penicilina G Alcohol-Rifampicina	Disminución de la actividad farmacológica de la penicilina G y de la rifampicina respectivamente
Alcohol-Warfarina	Disminución de la actividad farmacológica de la warfarina

Antihistamínicos H2, AAS: inhiben ADH

Consumo crónico: inductor metabólico, menor efecto fc

IMAO – ALIMENTOS (TIRAMINA)

IMAO

ALIMENTOS RICOS EN AMINAS AROMÁTICAS → TIRAMINA Y OTRAS AMINAS ⫽→ METABOLITOS INACTIVOS

↓

CIRCULACIÓN SISTÉMICA

↓

LIBERACIÓN DE NA

↓

CRISIS HIPERTENSIVAS

INTERACCIONES NUTRIENTE - FC

Complément alimentaire	Médicament concerné	Conséquence(s)	Conduite à tenir
Vitamine A	Paclitaxel	Myélosuppression	Réduire la dose ou espacer les prises
Vitamine B9 (acide folique)	Phénytoïne	Convulsions	Association fortement déconseillée
Vitamine C	Acétazolamide	Risque de lithiase rénale	Contre indication d'association
Vitamine D	Calcium–vitamine D	Hypercalcémie	Précaution d'emploi
Vitamine E	Warfarine	Risque hémorragique accru	Association déconseillée
Calcium	Digoxine	Intoxication digitalique	Association déconseillée
Calcium, fer, magnésium, aluminium, zinc	D-pénicillamine, tétracyclines, Fluoroquinolones, risédronate, alendronate	Diminution de leur absorption intestinale et chute des concentrations plasmatiques	Prise du complément alimentaire séparée de la prise médicamenteuse d'au moins deux heures
L-tryptophane	Fluvoxamine, paroxétine	Syndrome sérotoninergique	Association déconseillée
Tyramine (yaourt)	Isoniazide	Hypertension artérielle	Association déconseillée

Mouly S et al.- Drug-food interactions in internal medicine: What physicians should know?. Rev Med Interne. 2015 Aug;36(8):530-9.

DOSIS, EQUILIBRIO MICRONUTRICIONAL

Table 3. Drug-Food Interactions

Medication	Food Interactions: Take With Food	Food Interactions: Take on Empty Stomach*	Food Interactions: Grapefruit Interaction	Food-Related Considerations
Abiraterone		X		High-fat meals can increase total systemic exposure 10-fold[7]
Afatinib		X		High-fat meals can decrease C_{max} and AUC values by 50% and 39%, respectively
Altretamine	X			
Anastrozole				
Axitinib				
Bexarote				
Bicaluta				
Bosutini				
Busulfar				
Cabozar				
Capecita				
Chloramb		X		
Crizotinib			X	
Cyclophosphamide	X			Take in morning and drink plenty of fluids throughout day to flush

Ejemplo información sobre **CAPECITABINA**:

- Tomar con las comidas
- No se ha descrito interacción con zumo de pomelo
- **Tomar con comida**, preferiblemente después de la comida, **aumenta la absorción y disminuye los efectos adversos**; evitar excesivo suplemento de **folato** (<100% de RDA está bien) → **podría aumentar la toxicidad**

- **Información sobre:**

- Tomar con comida o estomago vacío (1 hora antes o 2 después)
- Interacción con pomelo
- Consideraciones relacionadas con la comida

Table 3. Drug-Food Interactions

Medication	Food Interactions: Take With Food	Food Interactions: Take on Empty Stomach*	Food Interactions: Grapefruit Interaction	Food-Related Considerations
Deferasirox		X		Tablets contain lactose; consider lactose intolerance; tablets must be dissolved completed; incomplete dissolution can lead to diarrhea
Eltrombopag		X		Avoid calcium or dairy products for 4 hours surrounding dosing time, because these can reduce absorption
Enzalutamide				
Erlotinib		X	Moderate	Active smokers can increase metabolism of drug, thereby reducing effectiveness; requires acidic environment for absorption; caution for those using acid suppression therapy
Estramustine		X		Capsules must remain refrigerated; avoid calcium or dairy products, because these can reduce absorption[9]
Etoposide			Moderate	Grapefruit juice decreases VP-16 levels; medication must remain refrigerated[10]
Exemestane	X			
Everolimus			X	Can cause metabolic changes, including hypercholesterolemia and hyperglycemia; monitor metabolic panels
Flutamide				
Gefitinib			X	For patient with difficulty swallowing, tablets may be dissolved in half glass of noncarbonated drinking water only; stir tablet until dispersed (approximately 10 minutes), and drink liquid immediately; rinse glass with another 4 ounces of water and drink; solution can be administered via NG tube; requires acidic environment for absorption; caution for those using acid suppression therapy
Hydroxyurea				Capsules may be opened and dissolved in water; use proper chemotherapy handling precautions[11]
Ibrutinib			X	Per package insert: avoid Seville oranges due to their potential to moderately inhibit CYP3A4. Capsules should be taken orally with a glass of water. Do not open, break, or chew the capsules
Imatinib	X		X	Tablets may be dispersed in water or apple juice; stir until dissolved, and use immediately

Deferasirox	X	Tablets contain lactose; consider lactose intolerance; tablets must be dissolved completed; incomplete dissolution can lead to diarrhea
Eltrombopag	X	Avoid calcium or dairy products for 4 hours surrounding dosing time, because these can reduce absorption
Enzalutamide		
Flutamide		
Gefitinib	X	For patient with difficulty swallowing, tablets may be dissolved in half glass of noncarbonated drinking water only; stir tablet until dispersed (approximately 10 minutes), and drink liquid immediately; rinse glass with another 4 ounces of water and

ENZALUTAMIDA:

- Estómago vacío
- Pomelo (interacción moderada)
- Los **fumadores activos** pueden aumentar el metabolismo del fármaco, lo que **reduce la eficacia**; requiere un **ambiente ácido** para la absorción; **precaución para aquellos que usan terapia de supresión ácida**

GEFITINIB:

- Para pacientes con dificultad para tragar, las tabletas pueden disolverse únicamente en medio vaso de **agua potable <u>no</u> carbonatada**; agitar la tableta hasta que se dispersa (aproximadamente 10 minutos) y beber el líquido inmediatamente;
- Enjuague el vaso con otras 4 onzas (aprox 120 ml de agua) y beber;
- La solución se puede administrar mediante un tubo NG;
- **Para su absorción se requiere ambiente ácido → precaución en quienes toman terapia de supresión ácida**

FUENTES DE INFORMACIÓN

- http://www.biologicnr.com/database/data-search-drug.php
- http://www.drugs.com/drug_interactions.html
- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3191675/
- https://www.druginteractioninfo.org/
- Fitoterapia.net
- EMEA (MTP)
- **BIBLIOGRAFIA**

- Avoid food and drugs interaction. A guide for the National Consumers League and U.S. Food and Drug Administration. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/EnsuringSafeUseofMedicine/GeneralUseofMedicine/UCM229033.pdf
- Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-Drug Interactions. Oman Medical Journal. 2011;26(2):77-83. doi:10.5001/omj.2011.21.
- Carvajal Azcona A, Martínez Roldan (coordinación). 2012. Manual Práctico de Nutrición y Salud Kellogg's. Madrid (España). Edita: Kellogg España. Versión on-line: http://www4.katedrakelloggs.com/
- San Miguel Samano MT, Sánchez Méndez JL. Interacciones alimento/ medicamento. IT del Sistema Nacional de Salud. Vol 35, Nº 1/2011
- Vilaplana M. Interacciones alimentos-medicamentos. Consejos desde la farmacia comunitaria. Offarm. Vol. 21. Núm. 2. Febrero 2002.

EPHEDRA
FORMACIÓN

Gracias ;)