

LA TERAPIA DIRIGIDA ORAL EN ONCOLOGÍA Y HEMATOLOGÍA

David Conde Estévez

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario del Mar, Barcelona
IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona

Palabras clave: terapia dirigida oral, efectos adversos, adherencia, interacciones, terapia oncohematológica.

Resumen

El incremento del número y del uso de moléculas de la llamada “quimioterapia oral”, con los inhibidores de la tirosina-quinasa y otros fármacos del grupo conocido como terapia dirigida oral, en la práctica clínica habitual representa un cambio de paradigma en el manejo de los pacientes oncohematológicos. De este modo, hay una transición de una terapia intravenosa intermitente directamente observada por el clínico a una terapia oral crónica administrada por el propio paciente.

Esta etapa emergente plantea una serie de “nuevos” retos a los clínicos como la monitorización de la adherencia, la revisión de las interacciones (tanto farmacológicas como alimentarias) y la vigilancia de efectos adversos, diferentes a los citotóxicos clásicos. La manera más efectiva para asegurar una correcta adherencia es una buena transmisión de la información al paciente y a los cuidadores, y facilitar el acceso a los fármacos. La utilización de diferentes herramientas electrónicas y gráficas como los trípticos informativos y calendarios personalizados son muy útiles para transmitir la información básica del tratamiento. Además, se recomienda una revisión de las interacciones potenciales de estos fármacos con el resto de medicación que toma el paciente, y con los alimentos, tanto al inicio del tratamiento como en las visitas sucesivas ya que pueden recibir más medicamentos de los inicialmente previstos. En la información que se da al paciente se deben incluir los efectos adversos previsibles y el manejo de éstos por parte del paciente.

Introducción

La terapia farmacológica en las áreas de oncología y hematología se basa, principalmente, en la infusión endovenosa de una o más diluciones de fármacos citotóxicos en el hospital de día o en un ingreso hospitalario. Esto implica un tratamiento intermitente y directamente observado por los clínicos. El uso de citotóxicos orales en comparación a los endovenosos ha sido residual debido a su biodisponibilidad muy variable (ver tablas 1 y 2). La actividad de los citotóxicos orales es inespecífica e implica diferentes mecanismos de acción sobre el ADN (ver tabla 1). Los fármacos orales utilizados en oncohematología también incluyen hormonas y corticosteroides.

En las últimas décadas, el ascenso en número y uso de las llamadas “terapias dirigidas orales” (*targeted therapy o targeted oral anticancer medications*) han supuesto una auténtica revolución en el tratamiento farmacológico oncohematológico específico. Esta amplia familia de fármacos incluye pequeñas moléculas que inhiben proteínas de superficie, vías de transducción celular de células tumorales y receptores. Estas moléculas se agrupan según sus dianas terapéuticas (tabla 1). El incremento de su uso está directamente relacionado con el conocimiento sobre los cambios genéticos, genómicos y moleculares involucrados en la progresión tumoral. Estos fármacos orales se han desarrollado para poder interactuar específicamente con proteínas anómalas e inhibir vías de transducción de señales específicas de células cancerígenas. Estas nuevas moléculas han aportado datos de eficacia y tolerancia notables y, por

ello, algunas de estas moléculas están aprobadas en primera línea de tratamiento.

En 2001 se aprobó el imatinib, el primer fármaco oral dirigido a una diana terapéutica tipo tirosina-quinasa, indicado para la leucemia mieloide crónica (LMC). Imatinib actúa inhibiendo la proteína anómala de fusión Bcr-Abl, conocida como cromosoma Philadelphia.

Actualmente hay más de 60 anticancerosos orales y de éstos, 21 son terapias dirigidas orales. Estas cifras van cambiando continuamente, ya que aproximadamente una cuarta parte de la quimioterapia estudiada en ensayos clínicos es oral y desde el año 2000 casi la mitad de los fármacos dirigidos aprobados han sido orales.¹

Estos fármacos tienen como objetivo poder tratar el cáncer como una enfermedad “crónica”. Así pues, las terapias dirigidas orales tienen la expectativa por parte de los clínicos y, sobre todo, por parte de los pacientes, de dar menos efectos adversos que los citotóxicos endovenosos, simplificar la administración a una dosis diaria, evitar punciones endovenosas, etc. Una encuesta evidenció que aproximadamente el 80% de los pacientes preferiría un tratamiento oral que endovenoso, asumiendo la misma eficacia.² Otro estudio más antiguo, en el contexto de quimioterapia paliativa, tuvo resultados similares.³ A pesar de las expectativas, la práctica clínica actual ha demostrado que estos fármacos también tienen efectos adversos, diferentes a los endovenosos, pero muy importantes, que hacen que los tratamientos orales sean frecuentemente discontinuados o se tengan que reducir las dosis.⁴ Las pautas posológicas son variables y no siempre corresponden a una administración diaria. Por otra parte, la administración oral de un fármaco puede estar combinada con un régimen endovenoso como es el caso del imatinib en la leucemia linfática aguda cromosoma Philadelphia positivo. Otro punto importante, y a diferencia de la terapia endovenosa, es que ahora el paciente tiene un papel más relevante en la decisión de tomar la medicación (autonomía) y en la responsabilidad de tomarla bien. Esto implica un nuevo término en la oncohematología, que antes no se tenía en cuenta, la adherencia.

Por tanto, la quimioterapia oral y en particular las terapias dirigidas orales plantean una serie de retos diferentes para los clínicos, como son la monitorización de la adherencia, la revisión de las interacciones (tanto farmacológicas como alimentarias) y la vigilancia de efectos adversos, ya que presentan un perfil diferente a los citotóxicos clásicos.

Adherencia

La falta de respuesta a un tratamiento antineoplásico oral se puede explicar por una resistencia real al fármaco o la no adherencia al tratamiento. Así pues,

la adherencia es un elemento crucial para ser discutido ampliamente al iniciar un tratamiento y durante el mismo.

La adherencia se define como la medida en la que los pacientes toman los medicamentos tal y como se les ha prescrito por parte del médico (dosis, momento y contexto adecuados).⁵ En el caso de pacientes con cáncer, se han medido niveles de adherencia con erlotinib similares a los de pacientes crónicos de otras patologías, a pesar de que *a priori* parece que los pacientes oncohematológicos están altamente motivados dada la propia naturaleza de su enfermedad.⁶ Otras fuentes sitúan la adherencia a los citostáticos orales y corticosteroides en un amplio rango (desde el 20% al 100%), seguramente por la falta de herramientas estandarizadas para evaluarla.^{5,7} Como en otros casos, la adherencia a la terapia antineoplásica oral es menor comparada con la endovenosa.¹ Por otra parte, a medida que el tratamiento oral se hace más prolongado incluso durante años, como en el caso de tamoxifeno e imatinib, los pacientes se hacen menos cumplidores.^{8,9} Esta falta de adherencia está directamente relacionada con una reducción de la respuesta al agente antineoplásico.⁹ En el contexto de terapia hormonal en cáncer de mama, se ha comprobado que la baja adherencia o la discontinuación prematura del tratamiento impacta negativamente en la supervivencia.^{10,11}

Las técnicas utilizadas en otras patologías para evaluar la adherencia son deficientes y no hay consenso para medir la adherencia de manera estándar.⁵ Tampoco existe un punto de corte para determinar si un paciente es adherente o no, aunque el 80% se considera un nivel aceptable.^{12,13} Sin embargo, en el contexto de terapias dirigidas orales se ha comprobado que mínimas desviaciones alrededor del 100% en la adherencia pueden traducirse a un fracaso del tratamiento en LMC.¹⁴

En una revisión reciente se ha comprobado que en más de la mitad de hospitales españoles estudiados se adoptan diferentes formas de evaluar la adherencia y, normalmente, más de una.¹⁵ Las maneras más habituales son el recuento de comprimidos sobrantes, extrapolación de datos de dispensaciones, cuestionarios específicos, dispensación del número exacto de comprimidos por ciclo hasta la próxima visita, dispositivos electrónicos tipo MEMS (*Medication Event Monitoring System*, sistemas de control electrónico de apertura de envases) o monitorización de niveles de fármacos en plasma (p. ej. imatinib). Otros estudios únicamente describen el uso de diarios de pacientes o el recuento de formas farmacéuticas para evaluar la adherencia y que un cuarto de los hospitales no utilizan ningún método para medir la adherencia.^{16,17}

Las barreras que pueden obstaculizar una correcta adherencia a las terapias dirigidas son todavía poco claras, pero algunos autores promulgan tres factores

clave: coste, efectos adversos y horario de administración en relación a los alimentos.¹⁸ Así pues, estos factores serían relevantes cuando se inicia y continúa con el tratamiento oral. Otra revisión muy reciente afirma que los factores relacionados con la adherencia y la persistencia en el tratamiento oral dirigido son múltiples e interrelacionados entre sí, aunque parece haber una tendencia de baja adherencia en pacientes jóvenes y ancianos.¹⁹

Por otra parte, tan importante es evaluar la adherencia como la no adherencia. De hecho, se debería evaluar la no adherencia para poder identificar pacientes con sobrecumplimiento al tratamiento (*over-adherence*), un problema creciente en oncología. El sobrecumplimiento se da especialmente con los fármacos que requieren períodos de descanso entre los diferentes ciclos de tratamiento, como por ejemplo sunitinib, 4 semanas de tratamiento diario seguidas de dos semanas de descanso.²⁰ Este período de descanso es esencial para poder asegurar la efectividad, la seguridad del tratamiento y su continuidad.

Parece ser que la manera más efectiva para incrementar la adherencia es una buena transmisión de la información y el consejo directo al paciente y a los cuidadores.¹⁹ También se aconseja involucrar a todos los profesionales sanitarios que estén implicados en el circuito de la quimioterapia (médicos, farmacéuticos, personal de enfermería, familiares) y facilitar el acceso al fármaco. Los elementos gráficos, como los trípticos informativos y calendarios personalizados, son muy útiles para transmitir la información básica del tratamiento y son los recursos más utilizados a nivel nacional.¹⁵

Interacciones

A diferencia de los agentes citotóxicos orales (idarubicina, fludarabina, ciclofosfamida, procarbazona, etc.), los inhibidores de la tirosina-quinasa tienen un alto riesgo de producir interacciones farmacológicas porque casi todos son sustratos e inhibidores de los principales determinantes farmacocinéticos. Son sustratos del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), que es el responsable de la oxidación de más de la mitad de los fármacos, y de la glicoproteína P (P-gp)²¹⁻²³ de modo que los niveles de los inhibidores de la tirosina-quinasa pueden variar en función de la concurrencia de otros fármacos activos sobre éstos determinantes farmacocinéticos. Y también pueden ser agentes activos (inductores o inhibidores) del CYP3A4 o de la P-gp, es decir, modifican la exposición de otros fármacos administrados concomitantemente y que son metabolizados por estas vías.

Además, también pueden haber interacciones con alimentos, zumos de frutas y sustancias modificadoras del pH digestivo (inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H₂, etc.) debido a variaciones en la absorción intestinal (ver tabla 2). Así pues, es

muy importante prevenir estas interacciones al iniciar el tratamiento con una buena documentación de los fármacos que toma el paciente y también en las visitas sucesivas, ya que pueden recibir más medicamentos de los inicialmente previstos.²² Es importante destacar un fármaco oral que no es inhibidor de la tirosina-quinasa, la abiraterona, ya que su biodisponibilidad aumenta hasta 10 veces más cuando se toma con alimentos ricos en grasas.²¹ En cuanto a inhibidores de la tirosina-quinasa, nilotinib debería administrarse sin alimentos, porque la ingesta de alimentos ricos en grasas aumenta mucho la absorción oral, alrededor del 50%, lo que puede conllevar un riesgo de prolongación del intervalo QT y peligro de muerte fulminante.²⁴ Algunos autores han puesto en marcha ensayos clínicos para dar una dosis menor de estos fármacos con alimentos, con el objetivo de reducir la toxicidad gastrointestinal, el riesgo de sobredosis y también disminuir el gasto total del tratamiento.²⁵

La absorción oral de algunos fármacos (erlotinib, gefitinib, dasatinib, sorafenib, vismedogib) está reducida con la administración concomitante de agentes modificadores del pH digestivo (inhibidores de la bomba de protones, antihistamínicos H₂, antiácidos) (tabla 2). La elevación del pH gástrico disminuye la solubilidad y perjudica la absorción.²⁶ Esta interacción es relevante debido a la elevada prevalencia de su uso, estimada entre el 20 y el 33% de los pacientes con cáncer, mayoritariamente son inhibidores de la bomba de protones.²⁷

De manera práctica, las interacciones con relevancia clínica son:²³

- Interacciones con fármacos modificadores del pH digestivo (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H₂ y antiácidos): crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib y pazopanib. (Ver tabla 2)
- Interacciones con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p. ej. rifampicina, enzalutamida): axitinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sunitinib y vemurafenib.
- Interacciones con fármacos que prolongan el intervalo QT: crizotinib, gefitinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib.

Por otra parte, es importante tener en cuenta que la medicina alternativa y complementaria puede interaccionar de manera importante con estos fármacos.

Por ejemplo, la equinácea, el *Ginkgo biloba*, el té verde y la hierba de San Juan son inductores del citocromo CYP3A4 y reducen la exposición a las terapias dirigidas orales y, por tanto, disminuyen la efectividad de estos fármacos.²⁸

Efectos adversos, reducción de dosis y discontinuación

El perfil de efectos adversos de las terapias dirigidas orales difieren de la quimioterapia endovenosa convencional. Su toxicidad es importante porque además de impactar en la calidad de vida del paciente, pueden comprometer la continuidad del tratamiento. Los efectos adversos están relacionados en parte con el mecanismo de acción del fármaco (el llamado *on/off target* según el efecto del fármaco sobre las dianas terapéuticas, tumorales [*on target*], o que actúen en células sanas [*off-target*]) y con otros mecanismos desconocidos. Las terapias dirigidas orales a menudo están erróneamente consideradas como medicamentos totalmente seguros. Por poner un ejemplo, en octubre de 2013, la FDA suspendió la comercialización de ponatinib (aprobado inicialmente en diciembre de 2012) y utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y en otras patologías, debido a la formación de coágulos sanguíneos. Este efecto secundario fue registrado en un 11,8% de los pacientes del ensayo clínico fase 2 después de un seguimiento de dos años.²⁹ Por primera vez, un inhibidor de la tirosina-quinasa se había retirado del mercado por efectos adversos. Dos meses más tarde, la FDA anunció que se reanudaría la comercialización de ponatinib, pero restringido en aquellos pacientes con mutación de resistencia T315I donde ningún otro inhibidor tirosina-quinasa es apropiado, integrando nuevas medidas de seguridad. Esta experiencia acentúa la necesidad de una vigilancia estrecha de los efectos adversos por agentes aprobados aceleradamente.

Otros fármacos que interactúan con el receptor del factor de crecimiento epidérmico (erlotinib, gefitinib, lapatinib, afatinib) inducen varios efectos adversos dermatológicos (dermatitis acneiforme, sequedad de la piel, prurito, paroniquia, cambio de color del cabello, etc.) en más de un 70% de los pacientes tratados.³⁰ Estos efectos adversos pueden prevenirse parcialmente (reducción del 50%) utilizando doxiciclina, protección solar, corticosteroides tópicos o crema hidratante.³¹

También se han descrito efectos adversos cardiovasculares (hipertensión, insuficiencia cardíaca, disfunción ventricular izquierda, prolongación del intervalo QT, acontecimientos trombóticos) en pacientes tratados con sorafenib, sunitinib, pazopanib, cabozantinib, dasatinib, nilotinib o vandetanib.³²

El hipotiroidismo es un efecto secundario frecuente del sunitinib y se ha observado en un 85% de los pacientes tratados. Así pues, es un requisito monitorizar parámetros de hipotiroidismo e iniciar terapia de sustitución, si fuera necesario.³³

Según la gravedad de los efectos adversos que aparecen con la terapia dirigida oral antineoplásica, se

deberá reducir la dosis o discontinuar su tratamiento.⁴ A diferencia de los fármacos endovenosos, la reducción de la dosis debe realizarse de acuerdo con las presentaciones disponibles.⁴ Por otra parte, la reducción de dosis es discutible ya que no se puede garantizar la misma eficacia que con la dosis estándar aprobada, por lo que se tendría que analizar la reducción de dosis o el cambio de tratamiento.⁴

Conclusiones

Los tratamientos orales en oncohematología han supuesto un cambio de paradigma en la terapia antineoplásica. Los tres puntos más relevantes a tener en cuenta para conseguir un uso terapéutico óptimo son monitorizar la adherencia, la revisión de interacciones farmacológicas y alimentarias y los efectos adversos y su manejo.

La monitorización de la adherencia es esencial dado que puede explicar una falta de respuesta al tratamiento, sin tener una resistencia real al fármaco. Los tratamientos orales implican al paciente de tal manera que una información óptima junto con recursos gráficos pueden ser fundamentales para asegurar una correcta adherencia al tratamiento.

Además, una revisión detallada de las posibles interacciones nos permite garantizar una correcta exposición al tratamiento oral, sobre todo en los inhibidores tirosina-quinasa. Estos fármacos se metabolizan por el CYP3A4 mayoritariamente y se debe tener en cuenta que pueden ser tanto sustratos como inhibidores. Por tanto, es muy importante prevenir estas interacciones desde el principio del tratamiento con una buena documentación de los fármacos que toma el paciente y también en las visitas sucesivas, ya que pueden recibir más medicamentos de los inicialmente previstos. Las potenciales interacciones involucran tanto medicamentos, alimentos, zumos de frutas, modificadores del pH digestivo, así como la medicina alternativa y complementaria.

Por último, los efectos adversos de la terapia dirigida oral en oncohematología suelen ser diferentes a los endovenosos y pueden comprometer la continuidad del tratamiento si no hay un manejo óptimo. En este caso, como en el resto de puntos destacados, la información al paciente es vital para asegurar un óptimo seguimiento farmacoterapéutico, garantizar la eficacia y la seguridad de las terapias dirigidas orales y conseguir un éxito terapéutico.

Bibliografía

- 1 Weingart SN, Brown E, Bach PB, Eng K, Johnson SA, Kuzel TM, et al. NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy. J Natl Compr Canc Netw. 2008 Mar;6 Suppl 3:S1-14.
- 2 O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. Br J Cancer. 2002 Oct 21;87(9):933-7.

- 3 Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):110-5.
- 4 Prasad V, Massey PR, Fojo T. Oral anticancer drugs: how limited dosing options and dose reductions may affect outcomes in comparative trials and efficacy in patients. *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15):1620-9.
- 5 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 Aug 4;353(5):487-97.
- 6 Timmers L, Boons CC, Mangnus D, Moes JE, Swart EL, Boven E, et al. The use of erlotinib in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *BMC Cancer*. 2011;11:284.
- 7 Partridge AH, Avorn J, Wang PS, Winer EP. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst*. 2002 May 1;94(9):652-61.
- 8 Partridge AH, Wang PS, Winer EP, Avorn J. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003 Feb 15;21(4):602-6.
- 9 Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010 May 10;28(14):2381-8.
- 10 Hershman DL, Shao T, Kushi LH, Buono D, Tsai WY, Fehrenbacher L, et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Apr;126(2):529-37.
- 11 Font R, Espinas JA, Gil-Gil M, Barnadas A, Ojeda B, Tusquets I, et al. Prescription refill, patient self-report and physician report in assessing adherence to oral endocrine therapy in early breast cancer patients: a retrospective cohort study in Catalonia, Spain. *Br J Cancer*. 2012 Oct 9;107(8):1249-56.
- 12 Banning M. Adherence to adjuvant therapy in post-menopausal breast cancer patients: a review. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2012 Jan;21(1):10-9.
- 13 Spoelstra SL, Given CW. Assessment and measurement of adherence to oral antineoplastic agents. *Semin Oncol Nurs*. 2011 May;27(2):116-32.
- 14 Gater A, Heron L, Abetz-Webb L, Coombs J, Simmons J, Guilhot F, et al. Adherence to oral tyrosine kinase inhibitor therapies in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2012 Jul;36(7):817-25.
- 15 Conde-Estevez D, Salas E, Albanell J. Survey of oral chemotherapy safety and adherence practices of hospitals in Spain. *Int J Clin Pharm*. 2013 Dec;35(6):1236-44.
- 16 Weingart SN, Flug J, Brouillard D, Morway L, Partridge A, Bartel S, et al. Oral chemotherapy safety practices at US cancer centres: questionnaire survey. *BMJ*. 2007 Feb 24;334(7590):407.
- 17 Bourmaud A, Pacaut C, Melis A, Tinquaut F, Magne N, Merrouche Y, et al. Is oral chemotherapy prescription safe for patients? A cross-sectional survey. *Ann Oncol*. 2014 Feb;25(2):500-4.
- 18 Geynisman DM, Wickersham KE. Adherence to targeted oral anticancer medications. *Discov Med*. 2013 Apr;15(83):231-41.
- 19 Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013 Oct;39(6):610-21.
- 20 Allen J, Williamson S. Over compliance with capecitabine oral chemotherapy. *Int J Clin Pharm*. 2014 Apr;36(2):271-3.
- 21 Segal EM, Flood MR, Mancini RS, Whiteman RT, Friedt GA, Kramer AR, et al. Oral Chemotherapy Food and Drug Interactions: A Comprehensive Review of the Literature. *J Oncol Pract*. 2014 Apr 22.
- 22 Carcelero E, Anglada H, Tuset M, Creus N. Interactions between oral antineoplastic agents and concomitant medication: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2013 May;12(3):403-20.
- 23 Van Leeuwen RW, van Gelder T, Mathijssen RH, Jansman FG. Drug-drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):e315-e26.
- 24 Tanaka C, Yin OQ, Sethuraman V, Smith T, Wang X, Grouss K, et al. Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Feb;87(2):197-203.
- 25 Ratain MJ. Flushing oral oncology drugs down the toilet. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 20;29(30):3958-9.
- 26 Budha NR, Frymoyer A, Smelick GS, Jin JY, Yago MR, Dresser MJ, et al. Drug absorption interactions between oral targeted anticancer agents and PPIs: is pH-dependent solubility the Achilles heel of targeted therapy? *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Aug;92(2):203-13.
- 27 Smelick GS, Heffron TP, Chu L, Dean B, West DA, Duvall SL, et al. Prevalence of acid-reducing agents (ARA) in cancer populations and ARA drug-drug interaction potential for molecular targeted agents in clinical development. *Mol Pharm*. 2013 Nov 4;10(11):4055-62.
- 28 De Jong FA, Sparreboom A, Verweij J, Mathijssen RH. Lifestyle habits as a contributor to anti-cancer treatment failure. *Eur J Cancer*. 2008 Feb;44(3):374-82.
- 29 Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013 Nov 7;369(19):1783-96.
- 30 Lacouture ME, Rodeck U. Skin inflammation and drug toxicity--a delicate balance. *Sci Transl Med*. 2013 Aug 21;5(199):199fs33.
- 31 Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive Skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2010 Mar 10;28(8):1351-7.
- 32 Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013;18(8):900-8.
- 33 Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, Di Domenicantonio A, Corrado A, Benvenga S, et al. Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jun;13(6):723-33.

Tabla 1. Fármacos orales en oncología y hematología*

Nombre genérico	Nombre comercial	Actividad	Indicaciones
Citostáticos orales			
Busulfan	Busulfano Aspen®†	Agente alquilante	Leucemia granulocítica crónica, policitemia vera, mielofibrosis
Capecitabina	Xeloda®	Fluoropirimidina. Antitumoral	Cáncer esofagogástrico, gástrico, mama metastásica refractaria, metastásico colorrectal, adyuvante en cáncer colon
Ciclofosfamida	Genoxal®	Agente alquilante (mostaza nitrogenada)	Linfoma Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, mieloma múltiple, cáncer de mama y ovario
Clorambucil	Leukeran®†	Agente alquilante (mostaza nitrogenada)	Leucemia linfocítica crónica, linfoma Hodgkin, no-Hodgkin, Macroglobulinemia Waldenström, síndrome X histiocitosis
Etoposid	Vepesid®	Inhibidor topoisomerasa II, derivado de la podofilotoxina	Tumores testículos, cáncer de pulmón, linfoma Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, leucemia aguda monocítica y mielomonocítica
Fludarabina	Beneflur®	Antimetabolito Análogo de purina	Leucemia linfocítica crónica
Lomustina	CeeNU®†	Agente alquilante tipo nitrosourea	Carcinoma mama, colorrectal, pulmón, linfoma Hodgkin, no-Hodgkin, mieloma múltiple
Melfalan	Melfalan Aspen®†	Agente alquilante tipo biscloroetilamina	Mama, leucemia mieloide crónica, endometrio, paliativa en ovario maligno, mieloma múltiple, Waldenström
Mercaptopurina	Mercaptopurina Aspen®†	Antimetabolito	LLA, leucemia mieloide crónica
Procarbazina	Natulan®	Alquilante DNA	Hodgkin estadios III y IV, no-Hodgkin
Temozolamida	Temodal®	Alquilante DNA	Astrocitoma anaplásico, glioblastoma multiforme
Topotecan	Hycamtin®	Inhibidor topoisomerasa I	Cáncer de pulmón, cáncer de ovario metastásico
Vinorelbina	Navelbine®	Interferencia en formación de microtúbulos	Cáncer de mama, cérvix, pulmón células no pequeñas, ovario

Miscelánea			
Abiraterona	Zytiga®	Inhibidor selectivo CYP17	Cáncer de próstata metastásico resistente a castración
Enzalutamida	Xtandi®	Inhibidor unión de andrógenos a sus receptores	Cáncer de próstata metastásico resistente a castración
Lenalidomida	Revlimid®	Inmunomodulador y antiangiogénico	Mieloma múltiple refractario, síndrome mielodisplásico 5q
Pomalidomida	Imnovid®	Inmunomodulador y antiangiogénico	Mieloma múltiple refractario
Talidomida	Thalidomide®†	Inmunomodulador y antiinflamatorio	Mieloma múltiple
Tretinoína	Vesanoid®	Induce maduración cél. leucémicas	Leucemia promielocítica aguda
Terapias orales diana			
Afatinib	Giotrif®	Inhibidor tirosina-quinasa de EGFR	Cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones activadoras del EGFR
Axitinib	Inlyta®	Inhibidor tirosina-quinasa del VEGFR	Carcinoma renal avanzado
Bosutinib	Bosulif®	Inhibidor de la quinasa anormal Bcr-abl	Leucemia mieloide crónica, cromosoma Philadelphia positivo (LMC Ph +) refractario
Crizotinib	Xalkori®	Inhibidor selectivo del receptor tirosina-quinasa ALK	Cáncer de pulmón avanzado positivo para ALK
Dabrafenib	Tafinlar®	Inhibidor de la serina-treonina-quinasa BRAF	Melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600
Dasatinib	Sprycel®	Inhibidor de la quinasa anormal Bcr-abl	LMC Ph+ resistente o intolerante a imatinib, leucemia linfocítica aguda Ph+
Erlotinib	Tarceva®	Inhibidor tirosina-quinasa de EGFR	Cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones del EGFR, cáncer páncreas
Everolímús	Afinitor®	Inhibidor de la serina-treonina-quinasa mTOR	Cáncer de mama avanzado, tumores neuroendocrinos pancreáticos, carcinoma renal
Gefitinib	Iressa®	Inhibidor tirosina-quinasa de EGFR	Cáncer de pulmón no microcítico con mutaciones activadoras del EGFR
Imatinib	Glivec®	Inhibidor de la quinasa anormal Bcr-abl	LMC Ph+, LLA Ph+, GIST, síndrome mielodisplásico por reordenamiento PDGFR, síndrome hipereosinofílico
Lapatinib	Tyverb®	Inhibidor tirosina-quinasa HER1/2	Mama avanzado metastásico, HER2+ combinada con capecitabina
Nilotinib	Tasigna	Inhibidor de la quinasa anormal Bcr-abl	LMC Ph+
Pazopanib	Votrient®	Inhibidor de la tirosina-quinasa de los receptores VEGFR, PDGFR, c-KIT	Carcinoma renal avanzado, sarcoma de tejidos blandos refractario
Ponatinib	Iclusig®	Inhibidor de la quinasa anormal Bcr-abl	LMC Ph+ y LLA Ph+ resistentes incluyendo mutación T315I
Regorafenib	Stivarga®	Inhibidor múltiple proteína-quinasa, VEGFR1,-2,-3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, PDGFR, FGFR	Cáncer colorrectal metastásico refractario
Ruxolitinib	Jakavi®	Inhibidor selectivo de las quinasas asociadas a JAK	Mielofibrosis primaria, secundaria a policitemia vera o mielofibrosis secundaria a trombocitemia esencial
Sorafenib	Nexavar®	Inhibidor múltiple de quinasas CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3	Carcinoma hepatocelular, renal, tiroides refractario
Sunitinib	Sutent®	Inhibidor múltiple de quinasas PDGFRβ, PDGFRα, VEGFR, KIT, FLT3, CSF-1R, RET	GIST, carcinoma renal, tumor neuroendocrino pancreático
Vandetanib	Caprelsa®	Inhibidor múltiple de quinasas VEGFR, KDR, EGFR, RET	Cáncer medular de tiroides
Vemurafenib	Zelboraf®	Inhibidor de la serina-treonina-quinasa BRAF	Melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600
Vismodegib	Erivedge®	Inhibidor de la proteína transmembrana Smoothened de la ruta de Hedgehog	Carcinoma de células basales avanzado

*En esta tabla están excluidas las hormonas y corticosteroides.

† Disponible como medicación extranjera.

ALK: quinasa del linfoma anaplásico.

PDGFR: factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

VEGFR: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular.

mTOR: diana de la rapamicina en mamíferos

Tabla 2. Interacciones de medicamentos con alimentos y sustancias supresoras de ácido

<i>Fármaco</i>	<i>Nombre comercial</i>	<i>Administración alimentos</i>	<i>Comentarios</i>
Afatinib	Giotrif®	Sin alimentos	Alimentos grasos: β 50% Cmax y β 39% AUC
Axitinib	Inlyta®	Indiferente	
Bosutinib	Bosulif®	Con alimentos	
Crizotinib	Xalkori®	Indiferente	Interacción con IBP y anti-H2 pero sin relevancia clínica
Dabrafenib	Tafinlar®	Sin alimentos	No utilizar IBP ni anti-H2
Dasatinib	Sprycel®	Indiferente	No utilizar IBP. Anti-H2 y antiácidos: 2 h después
Erlotinib	Tarceva®	Sin alimentos	No utilizar IBP. Anti-H2: 2 h después
Everolimus	Afinitor®	Indiferente	
Gefitinib	Iressa®	Indiferente	No utilizar IBP ni anti-H2. Antiácidos 2 h antes o después
Imatinib	Glivec®	Con alimentos	
Lapatinib	Tyverb®	Sin alimentos	Riesgo de toxicidad con alimentos. No utilizar IBP ni anti-H2. Antiácidos 2 h antes o después
Nilotinib	Tasigna®	Sin alimentos	No utilizar IBP ni anti-H2. Antiácidos 2 h antes o después
Pazopanib	Votrient®	Sin alimentos	Riesgo de toxicidad con alimentos. IBP: toma concomitante nocturna. Anti-H2: 2 h después o 10h antes. Antiácidos: 2 h después o 4 h antes
Ponatinib	Iclusig®	Indiferente	Interacción supresores ácido pero relevancia desconocida
Regorafenib	Stivarga®	Con alimentos	Comida ligera (baja en grasas)
Ruxolitinib	Jakavi®	Indiferente	
Sorafenib	Nexavar®	Sin alimentos	También se puede con comidas ligeras
Sunitinib	Sutent®	Indiferente	
Vandetanib	Caprelsa®	Indiferente	Comprimidos se pueden diluir en agua no carbonatada
Vemurafenib	Zelboraf®	Indiferente	Interacción con IBP y anti-H2 pero sin significación clínica
Vismodegib	Erivedge®	Indiferente	Interacción supresores ácido pero relevancia desconocida

* Sin alimentos = administración 1 hora antes o 2 horas después de la última comida.

IBP: inhibidores de la bomba de protones, p. ej. Omeprazol.

Anti-H2: antihistamínicos H2, p. ej. Ranitidina

En un clic...

Armonización farmacoterapéutica

- a) **Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la depresión mayor en adultos.** Programa de armonización farmacoterapéutica de medicamentos en el ámbito de la atención primaria y comunitaria del Servicio Catalán de la Salud.
- b) **Pautas para la armonización del tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la atención primaria y comunitaria.** Programa de armonización farmacoterapéutica de medicamentos en el ámbito de la atención primaria y comunitaria del Servei Català de la Salut.

Recomendaciones, evaluaciones y guías

- a) **Antidepresivos para el episodio depresivo mayor leve.** Los pacientes con episodio depresivo mayor leve no se han de tratar con fármacos antidepresivos en la fase inicial, excepto si tienen antecedentes de episodios depresivos moderados o graves. Recomendaciones Essencial.
- b) **Como ayudar a los pacientes a dejar de tomar fármacos hipnóticos y sedantes.** *TeraplCS. Boletín de la Comisión Farmacoterapéutica. Institut Català de la Salut.*

Seguridad en el uso de medicamentos

- a) **Uso seguro del medicamento en los servicios de urgencias hospitalarios.** Resumen de las notificaciones recibidas de errores de medicación. Boletín de Prevención de Errores de Medicación de Cataluña.

Vacunación

- a) **Guía técnica para la campaña de vacunación antigripal estacional 2014.** Programa de vacunaciones. Agència de Salut Pública de Catalunya.

Fecha de redacción: **Septiembre 2014**

En el siguiente número: **Suplementos de calcio y riesgo cardiovascular**

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

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Coordinació de la Comissió de Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comité científico: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M^a José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria técnica: Rosa Rebordosa Masip

Soporte técnico: CedimCat

ISSN 0213-7801

Para la reproducción total o parcial de esta publicación, se necesario realizar la solicitud 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.

Se pueden consultar todos los números publicados desde el año 1999 en:

<http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>

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

