

LA TERÀPIA DIRIGIDA ORAL EN ONCOLOGIA I HEMATOLOGIA

David Conde Estévez

Departament de Farmàcia, Hospital Universitari del Mar, Barcelona
IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona

Resum

L'increment del nombre i de l'ús de molècules de l'anomenada "quimioteràpia oral", amb els inhibidors de la tirosina-cinasa i altres fàrmacs dins del grup conegut com a teràpia dirigida oral, a la pràctica clínica habitual representa un canvi de paradigma en el maneig dels pacients oncohematològics. D'aquesta manera, hi ha una transició d'una teràpia intravenosa intermitent directament observada pel clínic a una teràpia oral crònica administrada pel mateix pacient.

Aquesta etapa emergent planteja una sèrie de "nous" reptes als clínics com són el monitoratge de l'adherència, la revisió de les interaccions (tant farmacològiques com alimentàries) i la vigilància d'efectes secundaris que presenten un perfil diferent als citotòxics clàssics. La manera més efectiva per assegurar una correcta adherència és una bona transmissió de la informació i el consell directe al pacient i als cuidadors i facilitar l'accés als fàrmacs. La utilització de diferents eines electròniques i gràfiques com els tríptics informatius i calendaris personalitzats, són molt útils a l'hora de transmetre la informació bàsica del tractament als pacients i familiars o cuidadors. A més, es recomana una acurada revisió de les potencials interaccions d'aquests fàrmacs amb la resta de medicació que pren el malalt, així com amb els aliments, tant a l'inici del tractament com també en les visites successives ja que poden rebre més medicaments dels inicialment prevists. La informació que es dona

al pacient ha d'incloure els efectes secundaris previsibles d'aquests fàrmacs i el maneig d'aquests per part del pacient.

Paraules clau: teràpia dirigida oral, efectes secundaris, adherència, interaccions, teràpia oncohematològica.

Introducció

La teràpia farmacològica a les àrees d'oncologia i hematologia es basa, principalment, en la infusió endovenosa d'una o més dilucions de fàrmacs citotòxics a l'hospital de dia o ingressat a l'hospital. Això implica un tractament intermitent i directament observat pels clínics. L'ús de citotòxics orals respecte dels endovenosos ha estat residual sobretot a causa de la seva biodisponibilitat molt variable (vegeu taules 1 i 2). L'activitat dels citotòxics orals és inespecífica i implica diferents mecanismes d'acció sobre el DNA (vegeu taula 1). Els fàrmacs orals utilitzats a oncohematologia també inclouen hormones i corticosteroides.

En les últimes dècades, l'emergència en nombre i ús de les anomenades "teràpies dirigides orals" (*targeted therapy* o *targeted oral anticancermedications*) han suposat una autèntica revolució en el tractament farmacològic oncohematològic específic. Aquesta àmplia família de fàrmacs inclou petites molècules que inhibeixen proteïnes de superfície, vies de transducció cel·lular de cèl·lules tumorals i receptors. Aquestes molècules s'agrupen segons les seves dianes terapèutiques (vegeu taula 1). L'increment del seu ús està directament relacionat amb l'augment del coneixement sobre els canvis genètics, genòmics i moleculars involucrats en la progressió tumoral. Així, aquests fàrmacs orals s'han desenvolupat per poder interaccionar específicament amb proteïnes anòmales i inhibir vies de transducció de senyal es-

pecífiques de cèl·lules cancerígenes. Aquestes noves molècules han aportat dades d'eficàcia i tolerància notables i, per això, algunes d'aquestes molècules estan aprovades en primera línia de tractament.

El 2001 es va aprovar l'imatinib, el primer fàrmac oral dirigit a una diana terapèutica tipus tirosina-cinasa indicat per a la leucèmia mieloide crònica (LMC). Imatinib actua inhibint la proteïna anòmala de fusió Bcr-Abl, coneguda com a cromosoma Philadelphia.

Actualment hi ha més de 60 agents anticancerosos orals i d'aquests 21 són teràpies dirigides orals. Aquestes xifres van canviant contínuament, ja que aproximadament una quarta part dels tractaments quimioteràpics estudiats en assajos clínics són orals i des de l'any 2000 gairebé la meitat dels fàrmacs dirigits aprovats han estat orals.¹

Aquests fàrmacs tenen com a objectiu poder tractar el càncer com una malaltia "crònica". Així doncs, les teràpies dirigides orals tenen l'expectativa per part de clínics i, sobretot, per part dels pacients de donar menys efectes secundaris que els citotòxics endovenosos, simplificar l'administració a una dosi diària, evitar puncions endovenoses, etc. Una enquesta va evidenciar que aproximadament el 80% dels pacients preferiria un tractament oral que endovenós, assumint la mateixa eficàcia.² Un altre estudi més antic, en el context de quimioteràpia pal·liativa, va tenir resultats similars.³ Malgrat les expectatives, la pràctica clínica actual ha demostrat que aquests fàrmacs també tenen efectes secundaris diferents als endovenosos, però molt importants, que fan que els tractaments orals siguin freqüentment discontinuats o s'hagin de fer reduccions de dosi.⁴ Les pautes posològiques són variables i no sempre corresponen a una administració diària. D'altra banda, l'administració oral d'un fàrmac pot estar combinada amb un règim endovenós com és el cas de l'imatinib a la leucèmia limfàtica aguda cromosoma Philadelphia positiu. Un altre punt important, i a diferència de la teràpia endovenosa, és que ara el pacient té un paper més rellevant en la decisió de prendre la medicació (autonomia) i en la responsabilitat de prendre-se-la bé. Tot això implica un nou terme en l'oncologia, que abans no es tenia en compte, com és l'adherència.

Per tant, la quimioteràpia oral i en particular les teràpies dirigides orals plantegen una sèrie de reptes diferents per als clínics com són el monitoratge de l'adherència, la revisió de les interaccions (tant farmacològiques com alimentàries) i la vigilància d'efectes secundaris, ja que presenten un perfil diferent als citotòxics clàssics.

Adherència

La manca de resposta a un tractament antineoplàstic oral pot ser explicada per una resistència real al fàr-

mac o a la no-adherència al tractament. Així doncs, l'adherència és un element crucial per ser discutit àmpliament en iniciar un tractament i durant aquest.

L'adherència està definida com la mesura en la qual els pacients prenen els medicaments tal com se'ls ha prescrit per part del metge (dosi, moment i context adequats).⁵ En el cas de pacients amb càncer, s'han mesurat nivells d'adherència amb erlotinib similars als dels pacients crònics d'altres patologies, malgrat que a priori sembla que els pacients oncohematològics estan altament motivats atesa la pròpia naturalesa de la seva malaltia.⁶ Altres fonts situen l'adherència a citostàtics orals i corticosteroides en un ampli rang (des del 20% al 100%) segurament per la manca d'eines estandarditzades per avaluar-la.^{5, 7} Com en d'altres casos, l'adherència a la teràpia antineoplàstica oral és menor comparada amb l'endovenosa.¹ D'altra banda, a mesura que el tractament oral es fa més perllongat fins i tot durant anys, com són els casos de tamoxifèn i imatinib, els pacients es fan menys complidors.^{8, 9} Aquesta manca d'adherència està directament relacionada amb una reducció de la resposta a l'agent antineoplàstic.⁹ En el context de teràpia hormonal en càncer de mama, s'ha comprovat que aquesta pobra adherència o discontinuació prematura del tractament impactava negativament en la supervivència.^{10, 11}

Les tècniques utilitzades en altres patologies per avaluar l'adherència són imperfectes i no hi ha un consens per tenir un estàndard per mesurar l'adherència.⁵ Tampoc existeix un punt de tall per determinar si un pacient és adherent o no, malgrat que el 80% es considera un nivell acceptable.^{12, 13} No obstant això, en el context de teràpies dirigides orals s'ha comprovat que petites desviacions del 100% d'adherència es poden traduir en un fracàs del tractament en LMC.¹⁴

En una revisió recent s'ha comprovat que en més de la meitat d'hospitals espanyols estudiats s'adopten diferents maneres d'avaluar l'adherència i, normalment, més d'una.¹⁵ Les maneres més habituals són recompte de comprimits sobrants, extrapolació de dades de dispensacions, qüestionaris específics, dispensació del nombre exacte de comprimits per cicle fins a la pròxima visita, dispositius electrònics tipus MEMS (*Medication Event Monitoring System*, sistemes de control electrònic d'obertura d'envasos), monitoratge de nivells de fàrmacs en plasma (p. ex. imatinib). Altres estudis únicament descriuen la utilització de diaris de pacients o el comptatge de formes farmacèutiques per avaluar l'adherència i que un quart dels hospitals no utilitzaven cap mètode de mesurament d'adherència.^{16, 17}

Les barreres que poden obstaculitzar una correcta adherència a les teràpies dirigides són encara poc clares, però alguns autors promulguen tres factors clau: cost, efectes secundaris i horari d'administració respecte dels aliments.¹⁸ Així doncs, aquests factors

serien rellevants a l'hora d'iniciar i continuar el tractament oral. Una altra revisió molt recent afirma que els factors relacionats amb l'adherència i la persistència al tractament oral dirigit són múltiples i interrelacionats entre ells, malgrat que sembla haver una tendència a la no-adherència en pacients joves i ancians.¹⁹

D'altra banda, tant important és avaluar l'adherència com la no-adherència. De fet, s'hauria d'avaluar la no-adherència per poder identificar pacients amb sobrecompliment al tractament (*over-adherence*), un problema creixent en oncologia. El sobrecompliment es dona sobretot amb els fàrmacs que requereixen períodes de descans entre els diferents cicles de tractament, com per exemple, sunitinib, 4 setmanes de tractament diari seguides de dues setmanes de descans.²⁰ Aquest període de descans és essencial per poder assegurar l'efectivitat i, sobretot, la seguretat del tractament i la seva continuïtat.

Sembla ser que la manera més efectiva per incrementar l'adherència és una bona transmissió de la informació i el consell directe al pacient i als cuidadors.¹⁹ També s'aconsella involucrar a tots els professionals sanitaris que estan implicats en el circuit del tractament quimioteràpic (metges, farmacèutics, personal d'infermeria, familiars) i facilitar l'accés al fàrmac. Els elements gràfics, com els tríptics informatius i calendaris personalitzats, són molt útils a l'hora de transmetre la informació bàsica del tractament i són els recursos més utilitzats a nivell nacional.¹⁵

Interaccions

A diferència dels agents citotòxics orals (idarubicina, fludarabina, ciclofosfamida, procarbazona, etc.), els inhibidors de la tirosina-cinasa tenen un alt risc de produir interaccions farmacològiques perquè gairebé tots són substrats i inhibidors dels principals determinants farmacocinètics. El citocrom P450 3A4 (CYP3A4), que és el responsable de l'oxidació de més de la meitat dels fàrmacs, i la glicoproteïna P (P-gp)²¹⁻²³ poden generar interaccions farmacològiques com a substrats del CYP3A4 o de la P-gp, de tal manera que l'exposició dels inhibidors de la tirosina-cinasa varia en funció de la concurrència d'altres fàrmacs actius sobre aquests determinants farmacocinètics. I també poden ser agents actius (inductors o inhibidors) del CYP3A4 o de la P-gp, és a dir, modificant l'exposició d'altres fàrmacs administrats concomitantment que són metabolitzats per aquests determinants farmacocinètics.

A més, també poden haver interaccions amb aliments, suc de fruites i substàncies modificadores del pH digestiu (inhibidors de la bomba de protons, antihistamínics H₂, etc.) a causa de variacions en l'absorció intestinal (vegeu taula 2). Així doncs, és molt important prevenir aquestes interaccions des del

principi del tractament amb una bona documentació dels fàrmacs que pren el pacient i també en les visites successives, ja que poden rebre més medicaments dels inicialment previstos.²² Cal destacar un fàrmac oral que no és inhibidor de la tirosina-cinasa, com és el cas de l'abiraterona i que la seva biodisponibilitat augmenta fins a 10 vegades més quan es pren amb aliments rics amb greixos.²¹ Pel que fa a inhibidors de la tirosina-cinasa, nilotinib hauria d'administrar-se sense aliments, perquè la ingesta d'aliments rics en greixos augmenta molt l'absorció oral, a l'entorn del 50%, i això pot comportar un risc de prolongació de l'interval QT i amb el perill de mort fulminant.²⁴ Alguns autors han posat en marxa assajos clínics per donar menys dosi d'aquests tipus de fàrmacs amb aliments per reduir la toxicitat gastrointestinal, el risc de sobredosi i també disminuir la despesa total del tractament.²⁵

L'absorció oral d'alguns fàrmacs (erlotinib, gefitinib, dasatinib, sorafenib, vismedogib) està disminuïda amb l'administració concomitant d'agents modificadors del pH digestiu (inhibidors de la bomba de protons, antihistamínics H₂, antiàcids) (taula 2). Les elevacions del pH gàstric disminueixen la solubilitat i en perjudica l'absorció.²⁶ Aquesta interacció és rellevant a causa de l'elevada prevalença d'ús d'aquests agents modificadors de pH estimada entre el 20 i el 33% dels pacients amb càncer, majoritàriament un inhibidor de la bomba de protons.²⁷

De manera pràctica, les interaccions amb rellevància clínica són:²³

- Interaccions amb fàrmacs supressors de l'àcid (inhibidors de la bomba de protons, antagonistes H₂ i antiàcids): crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib i pazopanib. (Vegeu taula 2)
- Interaccions amb inhibidors potents del CYP3A4 (p. ex. ketoconazol, itraconazol, voriconazol) o inductors potents del CYP3A4 (p. ex. rifampicina, enzalutàmida): axitinib, crizotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, regorafenib, ruxolitinib, sunitinib i vemurafenib.
- Interaccions amb fàrmacs que perllonguen l'interval QT: exemples com crizotinib, gefitinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib.

D'altra banda, és important tenir en compte que la medicina alternativa i complementària pot interaccionar de manera important amb aquests fàrmacs. Així, per exemple, l'equinàcia, el ginkgo biloba, el te verd i l'herba de Sant Joan són inductors del citocrom CYP3A4 i redueixen l'exposició a les teràpies dirigides orals i, per tant, disminueixen l'efectivitat d'aquests fàrmacs.²⁸

Efectes secundaris, reduccions de dosi i discontinuacions

El perfil d'efectes secundaris de les teràpies dirigides orals difereixen dels de la quimioteràpia endovenosa convencional. Aquestes toxicitats són importants perquè a part d'impactar en la qualitat de vida del pacient, poden comprometre la continuïtat del tractament. Aquests efectes secundaris estan relacionats en part amb el mecanisme d'acció del fàrmac (l'anomenat *on/off target* segons l'efecte del fàrmac a les dianes terapèutiques, tumorals [*on-target*], o que actuen en dianes de cèl·lules sanes [*off-target*]) i en l'altra part amb mecanismes desconeguts. Les teràpies dirigides orals sovint estan erròniament considerades com a medicaments totalment segurs. Per posar un exemple, a l'octubre de 2013, l'FDA als Estats Units d'Amèrica va suspendre la comercialització de ponatinib (aprovat inicialment el desembre de 2012) i que s'utilitzava en el tractament de la leucèmia mieloide crònica i en altres patologies, a causa de la formació de coàguls sanguinis. Aquest efecte secundari va ser registrat en un 11,8% dels pacients de l'assaig clínic fase 2 després d'un seguiment de dos anys.²⁹ Per primer cop, un inhibidor tirosina-cinasa estava retirat del mercat per efectes secundaris. Dos mesos més tard, l'FDA va anunciar que es reprendria la comercialització de ponatinib, però restringida la prescripció a aquells pacients amb mutació de resistència T315I on cap altre inhibidor tirosina-cinasa és apropiada, integrant noves mesures de seguretat. Aquesta experiència destaca a més la necessitat d'una vigilància estreta dels efectes secundaris per agents aprovats acceleradament.

Altres fàrmacs que interactuen amb el receptor del factor de creixement epidèrmic (erlotinib, gefitinib, lapatinib, afatinib) indueixen diversos efectes secundaris dermatològics (borradura acneïforme, xerosi, prurit, paroníquia, canvi de color dels cabells, etc.) en més d'un 70% dels pacients tractats.³⁰ Aquests efectes secundaris poden prevenir-se parcialment (reducció del 50%) utilitzant doxiciclina, protecció solar, corticosteroides tòpics o crema hidratant.³¹

També s'han descrit efectes adversos cardíacs (hipertensió, insuficiència cardíaca, disfunció ventricular esquerra, prolongació interval QT, esdeveniments-trombòtics) en pacients tractats amb sorafenib, sunitinib, pazopanib, cabozantinib, dasatinib, nilotinib o vandetanib.³²

L'hipotiroidisme és un efecte secundari freqüent de sunitinib i s'ha observat en un 85% dels pacients tractats. Així doncs, és un requisit monitorar paràmetres d'hipotiroidisme i iniciar teràpia de substitució, si escau.³³

Segons el grau de gravetat dels efectes secundaris que apareixen amb la teràpia dirigida oral antineoplàstica fan que les dosis dels fàrmacs s'hagin de

reduir o discontinuar-ne el tractament.⁴ A diferència dels fàrmacs endovenosos, la reducció de la dosi s'ha de realitzar en funció de les presentacions disponibles.⁴ D'altra banda, les reduccions de dosi són discutibles ja que no es pot assegurar la mateixa eficàcia que amb la dosi estàndard aprovada per la qual cosa caldria un judici crític per decidir optar a la reducció de dosi o el canvi de tractament.⁴

Conclusions

Els tractaments orals en oncohematologia han suposat un canvi de paradigma en la teràpia antineoplàstica. Els tres punts més rellevants a tenir en compte per aconseguir un òptim ús terapèutic dels tractaments orals en oncohematologia són el monitoratge de l'adherència, la revisió d'interaccions farmacològiques i amb aliments i els efectes secundaris i el seu maneig.

El monitoratge de l'adherència és essencial atès que pot explicar per si mateix una manca de resposta al tractament, sense tenir una resistència real al fàrmac. Els tractaments orals impliquen al pacient de tal manera que una òptima informació al pacient juntament amb l'ús de recursos gràfics pot ser fonamental per assegurar una correcta adherència al tractament.

A més, una detallada revisió de les possibles interaccions farmacològiques i amb aliments ens permet garantir una correcta exposició al tractament oral, sobretot si ens referim als inhibidors tirosina-cinasa. Aquests fàrmacs es metabolitzen pel CYP3A4 majoritàriament i s'ha de tenir en compte que poden ser tant substrats com inhibidors dels principals determinants farmacocinètics. Per tant, és molt important prevenir aquestes interaccions des del principi del tractament amb una bona documentació dels fàrmacs que pren el pacient i també en les visites successives, ja que poden rebre més medicaments dels inicialment previstos. Les potencials interaccions involucren tant medicaments, com aliments, sucres de fruites, substàncies modificadores del pH digestiu també la medicina alternativa i complementària.

Per últim, els efectes secundaris de la teràpia dirigida oral en oncohematologia solen ser diferents als endovenosos i poden comprometre la continuïtat del tractament si no hi ha un maneig òptim. En aquest cas, com en la resta de punts destacats, la informació al pacient és vital per assegurar un òptim seguiment farmacoterapèutic, garantir l'eficàcia i la seguretat de les teràpies dirigides orals i aconseguir un èxit terapèutic.

Bibliografia

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.

- 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.
- 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.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005 Aug 4;353(5):487-97.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Spoelstra SL, Given CW. Assessment and measurement of adherence to oral antineoplastic agents. *Semin Oncol Nurs.* 2011 May;27(2):116-32.
- 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.
- Conde-Estevéz 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.
- 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.
- 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.
- Geynisman DM, Wickersham KE. Adherence to targeted oral anticancer medications. *Discov Med.* 2013 Apr;15(83):231-41.
- 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.
- Allen J, Williamson S. Over compliance with capecitabine oral chemotherapy. *Int J Clin Pharm.* 2014 Apr;36(2):271-3.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ratain MJ. Flushing oral oncology drugs down the toilet. *J Clin Oncol.* 2011 Oct 20;29(30):3958-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Lacouture ME, Rodeck U. Skin inflammation and drug toxicity--a delicate balance. *Sci Transl Med.* 2013 Aug 21;5(199):199fs33.
- Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, Pillai MV, Shearer H, Iannotti N, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STAPP), 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.
- Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist.* 2013;18(8):900-8.
- Fallahi P, Ferrari SM, Vita R, Di Domenicoantonio A, Corrado A, Benvenia S, et al. Thyroid dysfunctions induced by tyrosine kinase inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Jun;13(6):723-33.

Taula 1. Fàrmacs orals en oncologia i hematologia*

Nom genèric	Nom comercial	Activitat	Indicacions
Citostàtics orals			
Busulfan	Busulfano Aspen®†	Agent alquilant	Leucèmia granulocítica crònica, policitemia vera, mielofibrosi.
Capecitabina	Xeloda®	Fluoropirimidina. Antitumoral	Càncer esofagogastric, gàstric, mama metastàtica refractària, metastàtica colorectal, adjuvant en càncer colònic.
Ciclofosfamida	Genoxal®	Agent alquilant tipus mostassa nitrogenada	Linfoma Hodgkin, limfoma no-Hodgkin, leucèmia limfocítica crònica, leucèmia mieloide crònica, leucèmia mielocítica aguda, leucèmia limfocítica aguda, mieloma múltiple, càncer de mama i ovari
Clorambucil	Leukeran®†	Agent alquilant tipus mostassa nitrogenada	Leucèmia limfoide crònica, limfoma Hodgkin, no-Hodgkin, macroglobulinèmia Waldenström, síndrome X histiocitosis.
Etopòsid	Vepesid®	Inhibidor topoisomerasa II Derivat de la podofilotoxina	Tumors testicles, càncer de pulmó, limfoma Hodgkin, limfoma no Hodgkin, leucèmia aguda monocítica i mielomonocítica
Fludarabina	Beneflur®	Antimetabòlit Anàleg de purina	Leucèmia limfocítica crònica
Lomustina	CeeNU®†	Agent alquilant tipus nitrosourea	Carcinoma mama, colorectal, Hodgkin, pulmó, mieloma múltiple, limfoma no-Hodgkin,
Melfalan	Melfalan Aspen®†	Agent alquilant tipus biscloroetilamina	Mama, leucèmia mieloide crònica, endometri, pal·liativa en ovari maligne, mieloma múltiple, Waldenström
Mercaptopurina	Mercaptopurina Aspen®†	Antimetabòlit	LLA, leucèmia mieloide crònica
Procarbazina	Natulan®	Alquilant DNA Triazens	Hodgkin estadis III i IV, no-Hodgkin
Temozolamida	Temodal®	Alquilant DNA Triazens	Astrocitoma anaplàstic, glioblastoma multiforme
Topotecan	Hycamtin®	Inhibidor topoisomerasa I	Càncer de pulmó, càncer d'ovari metastàtic
Vinorelbina	Navelbine®	Interferència en formació de microtúbuls	Càncer de mama, cèrvix, pulmó cèl·lules no petites, ovari

Miscel·lània			
Abiraterona	Zytiga®	Inhibidor selectiu CYP17	Càncer de pròstata metastàtic resistent a castració
Enzalutamida	Xtandi®	Inhibidor unió dels andrògens als seus receptors	Càncer de pròstata metastàtic resistent a castració
Lenalidomida	Revlimid®	Immunomodulador i antiangiogènec	Mieloma múltiple refractari, síndrome mielodisplàstic 5q-
Pomalidomida	Imnovid®	Immunomodulador i antiangiogènec	Mieloma múltiple refractari
Talidomida	Thalidomide® ¹	Immunomodulador i antiinflamatori	Mieloma múltiple
Tretinoïna	Vesanoid®	Indueix maduració cèl. leucèmiques	Leucèmia promielocítica aguda
Teràpies orals diana			
Afatinib	Giotrif®	Inhibidor tirosina-cinasa d'EGFR	Càncer de pulmó no microcític amb mutacions activadores de l'EGFR
Axitinib	Inlyta®	Inhibidor de la tirosina-cinasa del VEGFR	Carcinoma renal avançat
Bosutinib	Bosulif®	Inhibidor de la cinasa anormal Bcr-abl	Leucèmia mieloide crònica, cromosoma Philadelphia positiu (LMC Ph+) refractari
Crizotinib	Xalkori®	Inhibidor selectiu del receptor tirosina-cinasa ALK	Càncer de pulmó avançat positiu per ALK
Dabrafenib	Tafinlar®	Inhibidor de la serina-treonina-cinasa BRAF	Melanoma no ressecable o metastàtic amb mutació BRAF V600
Dasatinib	Sprycel®	Inhibidor de la cinasa anormal Bcr-abl	LMC Ph+ resistent o intolerant a imatinib, leucèmia limfoide aguda Ph+
Erlotinib	Tarceva®	Inhibidor de la tirosina-cinasa de l'EGFR	Càncer de pulmó no microcític amb mutacions del l'EGFR, càncer de pàncrees
Everolimús	Afinitor®	Inhibidor de la serina-treonina-cinasamTOR	Càncer de mama avançat, tumors neuroendocrins pancreàtics, carcinoma renal
Gefitinib	Iressa®	Inhibidor de la tirosina-cinasa de l'EGFR	Càncer de pulmó no microcític amb mutacions activadores de l'EGFR
Imatinib	Glivec®	Inhibidor de la cinasa anormal Bcr-abl	LMC Ph+, LLA Ph+, GIST, síndrome mielodisplàstic per reordenament PDGFR, síndrome hipereosinofílic
Lapatinib	Tyverb®	Inhibidor tirosina-cinasa HER1/2	Mama avançada metastàtica, HER2+ combinada amb capecitabina
Nilotinib	Tasigna	Inhibidor de la cinasa anormal Bcr-abl	LMC Ph+
Pazopanib	Votrient®	Inhibidor de la tirosina-cinasa dels receptors VEGFR, PDGFR, c-KIT	Carcinoma renal avançat, sarcoma de teixits tous refractari
Ponatinib	Iclusig®	Inhibidor de la cinasa anormal Bcr-abl	LMC Ph+ i LLA Ph+ resistents incloent-hi mutació T315I
Regorafenib	Stivarga®	Inhibidor múltiple proteïna-cinasa, VEGFR1, -2, -3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E, PDGFR, FGFR	Càncer colorectal metastàtic refractari
Ruxolitinib	Jakavi®	Inhibidor selectiu de les cinases associades a Janus (JAK)	Mielofibrosi primària, secundària a policitemia vera o mielofibrosi secundària a trombocitèmia essencial
Sorafenib	Nexavar®	Inhibidor múltiple de cinases CRAF, BRAF, V600E BRAF, KIT y FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 y PDGFR-β	Carcinoma hepatocel·lular, renal, tiroides refractària
Sunitinib	Sutent®	Inhibidor múltiple de cinases PDGFRα, PDGFRβ, VEGFR, KIT, FLT3, CSF-1R, RET	GIST, carcinoma renal, tumor neuroendocrí pancreàtic
Vandetanib	Caprelsa®	Inhibidor múltiple de cinases VEGFR, KDR, EGFR, RET	Càncer medul·lar de tiroides
Vemurafenib	Zelboraf®	Inhibidor de la serina-treonina-cinasa BRAF	Melanoma no ressecable o metastàtic amb mutació BRAF V600
Vismodegib	Erivedge®	Inhibidor de la proteïna transmembrana Smoothened de la ruta de Hedgehog	Carcinoma de cèl·lules basals avançat

*En aquesta taula, hi estan excloses les hormones i corticosteroides.

¹Medicament disponible a través de medicació estrangera.

ALK: cinasa del limfoma anaplàstic.

PDGFR: factor de creixement derivat de les plaquetes.

VEGFR: receptor del factor de creixement de l'endoteli vascular.

mTOR: diana de la rapamicinaals mamífers.

Taula 2. Interaccions de medicaments amb aliments i substàncies supressores d'àcid

<i>Fàrmac</i>	<i>Nom comercial</i>	<i>Administració aliments?*</i>	<i>Comentaris</i>
Afatinib	Giotrif®	Sense aliments	Aliments ↑greix: √50% Cmax i √39% AUC
Axitinib	Inlyta®	Indiferent	
Bosutinib	Bosulif®	Amb aliments	
Crizotinib	Xalkori®	Indiferent	Interacció amb IBP i anti-H2 però sense significació clínica
Dabrafenib	Tafinlar®	Sense aliments	No s'ha d'utilitzar IBP ni anti-H2
Dasatinib	Sprycel®	Indiferent	No s'ha d'utilitzar IBP Anti-H2 i antiàcids: 2 h després
Erlotinib	Tarceva®	Sense aliments	No s'ha d'utilitzar IBP Anti-H2: 2 h després
Everolimus	Afinitor®	Indiferent	
Gefitinib	Iressa®	Indiferent	No s'ha d'utilitzar IBP ni anti-H2 Antiàcids 2 h abans o després
Imatinib	Glivec®	Amb aliments	
Lapatinib	Tyverb®	Sense aliments	Risc de toxicitat amb aliments No s'ha d'utilitzar IBP ni anti-H2 Antiàcids 2 h abans o després
Nilotinib	Tasigna®	Sense aliments	No s'ha d'utilitzar IBP ni anti-H2. Antiàcids 2 h abans o després
Pazopanib	Votrient®	Sense aliments	Risc de toxicitat amb aliments IBP: pressa concomitant nocturna Anti-H2: 2 h després o 10h abans Antiàcids: 2 h després o 4 h abans
Ponatinib	Iclusig®	Indiferent	Interacció supressors àcid però rellevància desconeguda
Regorafenib	Stivarga®	Amb aliments	Àpat lleuger (baix en greixos)
Ruxolitinib	Jakavi®	Indiferent	
Sorafenib	Nexavar®	Sense aliments	També es pot amb àpat lleuger
Sunitinib	Sutent®	Indiferent	
Vandetanib	Caprelsa®	Indiferent	Comprimits es poden diluir en aigua no carbonatada
Vemurafenib	Zelboraf®	Indiferent	Interacció amb IBP i anti-H2 però sense significació clínica
Vismodegib	Erivedge®	Indiferent	Interacció supressors àcid però rellevància desconeguda

*Sense aliments=administració 1 hora abans o 2 hores després de l'últim àpat.

IBP: inhibidors de la bomba de protons, p. ex. Omeprazol.

Anti-H2: antihistamínic H2, p. ex. Ranitidina.

En un clic...

Harmonització farmacoterapèutica

- a) **Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la depressió major en adults.** Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut.
- b) **Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica en l'atenció primària i comunitària.** Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària del Servei Català de la Salut.

Recomanacions, avaluacions i guies

- a) **Antidepressius per l'episodi depressiu major lleu.** Els pacients amb episodi depressiu major lleu no s'han de tractar amb fàrmacs antidepressius en la fase inicial, excepte si tenen antecedents d'episodis depressius moderats o greus. *Recomanacions Essencial*.
- b) **Com ajudar els pacients a deixar de prendre fàrmacs hipnòtics i sedants.** *TeraplCS. Butlletí de la Comissió Farmacoterapèutica. Institut Català de la Salut.*

Seguretat en l'ús de medicaments

- a) **Ús segur del medicament en els serveis d'urgències hospitalaris.** Resum de les notificacions rebudes d'errors de medicació. *Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.*

Vacunacions

- a) **Guia tècnica per a la campanya de vacunació antigripal estacional 2014. Programa de vacunacions.** Agència de Salut Pública de Catalunya.

Data de redacció: **Setembre 2014**

En el proper número: **Suplements de calci i risc 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 d'Informació Terapèutica: Pilar López Calahorra

Comitè científic: 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 Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

Suport tècnic: CedimCat

ISSN: 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

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

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

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

