



ANTINEOPLÁSTICOS ORALES INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS



Alumna: Isabel C. Díaz García

INTRODUCCIÓN: La terapia antineoplásica oral representa que los casos incidentes aumenten año tras año hasta situarse en no menos del 15% de los pacientes tratados con esta terapéutica. La comodidad de estos regímenes para el paciente ambulatorio es una realidad porque no compromete el resultado clínico, pero no se debe olvidar que son fármacos de estrecho margen terapéutico, a menudo administrados en combinación con otros agentes de similares características y sujetos a iFA. Además, los regímenes de dosificación de estos medicamentos son, en su mayoría, más complejos que los manejados en la farmacoterapia convencional de modo que en un contexto ambulatorio, la auto-administración por el paciente, sin una información y monitorización predeterminada, puede traducirse en una falta de adherencia a los mismos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se ha realizado una revisión bibliográfica de cada uno de los medicamentos antineoplásicos orales utilizados en el Hospital Universitario La Paz, obteniendo los resultados que a continuación se describen. Se ha utilizado como herramienta de estudio FARMATOOLS 4.0

OBJETIVOS: Conocer las interacciones más significativas de los antineoplásicos orales utilizados en el hospital, estructurándolos por patologías.

PATOLOGÍA	PA	M. De ACCIÓN	INTERACCIÓN
CANCER DE MAMA	Lapatinib ditosilato	Inhibidor protein-quinasa. Inhibidor de R de HER1 y HER2 Sustrato de CYP3A4. Sustrato de Glicoproteína P	<ul style="list-style-type: none"> • Antiácidos y antiulcerosos. Base débil, ↓ solubilidad y absorción. • Inductores enzimáticos. ↓ nivel plasmático de CYP3A4. • Inhibidores enzimáticos. ↑ nivel plasmático. • Inhibidores de glicoproteína P. Inductores podrían alterar Absorción, D y E. • Alimentos. ↑ absorción X4.
	Capecitabina	ProF de 5FU. Interfiere con la síntesis de RNA y DNA por inhibición de la timidilato sintasa.	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes derivados de cumarina. Altera parámetros de coagulación y/o sangrado con warfarina y fenprocumon. • Fenitoína. ↑ nivel plasmático de fenitoína. • Ácido fólico. Efectos farmacodinámicos de capecitabina y su toxicidad pueden ↑. • Sorivudina y análogos. ↑ toxicidad de fluoropirimidina. • Alopurinol. ↓ la eficacia del 5-FU. • Alimentos: 30min después de las comidas.
CANCER RENAL	Pazopanib	Inhibe receptores de muchos factores de crecimiento implicados en la angiogénesis y desarrollo tumoral	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de la familia CYP3A4 (ketoconazol) ↑ concentración de pazopanib. • Inductores de CYP3A4, P-gp, BCRP (Rifampicina) ↓ concentración de pazopanib. • Estatinas. Con precaución. • Alimentos. Con alto o bajo contenido en grasas ↑ X2 AUC y Cmax. Adm. 1h antes o 2h después de las comidas. • Esomeprazol. ↓ biodisponibilidad de pazopanib un 40%.
	Everolimus	Sustrato de CYP3A4. Sustrato e inhibidor moderado de la PgP.	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de CYP3A4 y de PgP. ↑ nivel de Everolimus en sangre. ↓ metabolismo de Everolimus desde las células intestinales. • Inductores de CYP3A4 y de PgP ↓ nivel de Everolimus en sangre ↑ metabolismo de Everolimus desde las células intestinales.
	Sorafenib	Inhibidor multikinasa que reduce la proliferación celular tumoral "in vitro".	<ul style="list-style-type: none"> • Inductores de enzimas metabólicas. ↑ metabolismo de sorafenib y ↓ nivel de sorafenib. • Doxorubicina/Irinotecan. ↑ 21 % el AUC de doxorubicina. Con irinotecan, ↑ 67 - 120 % del AUC de SN-38 y ↑ del 26 - 42 % del AUC de irinotecan. • Docetaxel. ↑ 36 - 80 % del AUC de docetaxel y ↑ 16 - 32 % la Cmax de docetaxel. • Neomicina. ↓ la exposición a sorafenib.
	Sunitinib	inhibe las señales celulares por unión a múltiples receptores de tirosina quinasa.	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de CYP3A4. Ketoconazol. ↑ 49% y del 51% en los valores de Cmax y AUC. • inductor del CYP3A4. Rifampicina. ↓ 23% y del 46% en los valores de Cmax y AUC.
LEUCEMIA	Imatinib	Inhibidor de proteína tirosina-quinasa. Inhibe fuertemente la Bcr-Abl tirosina quinasa.	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores de proteasa, antifúngicos azólicos, algunos macrólidos, sustratos de CYP3A4 de estrecho margen o warfarina y otros derivados cumarínicos. ↑ Cmax y AUCs. • Inhibidores de la familia del CYP3A4. ↓ metabolismo y ↑ nivel de imatinib. • Inductores de la actividad del CYP3A4. ↑ metabolismo y ↓ nivel de imatinib. • Utilizar heparina de bajo PM o estándar en vez de derivados cumarínicos como warfarina, debido al ↑ riesgo de hemorragia. • Con L-asparaginasa. ↑ hepatotoxicidad.
	Nilotinib	Potente inhibidor de la actividad de la tirosina quinasa Abl de la oncoproteína Bcr-Abl tanto en las líneas celulares como en las células leucémicas primarias cromosoma Filadelfia positivo. Sustrato de la glicoproteína-P (gp-P).	<ul style="list-style-type: none"> • ketoconazol, inhibidor potente de CYP3A4. ↑ nivel de nilotinib. • Inductor potente del CYP3A4. ↓ nivel. ↓ Cmax de nilotinib un 64% y ↓ AUC de nilotinib un 80% • Alimentos. ↑ absorción y biodisponibilidad de Tasigna, ↑ del nivel.
	Dasatinib	Inhibidor de la quinasa BCR-ABL y de las quinasas de la familia SRC junto con otras quinasas oncogénicas específicas incluyendo c-KIT, las quinasas del receptor ephrin (EPH) y el receptor del PDGFβ	<ul style="list-style-type: none"> • Sustancias que pueden inhibir el CYP3A4. ↑ nivel de dasatinib. • Inductores de actividad de CYP3A4. ↑ metabolismo y ↓ nivel de dasatinib. • Antiácidos. ↓ 55% AUC de SPRYCEL y Cmax 58% • Sustratos CYP2C8, como glitazonas. Riesgo potencial.
CANCER DE PULMÓN NO MITOTICO	Erlotinib	Inhibición de la tirosina cinasa específica del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 1 (EGFR o HER1)	<ul style="list-style-type: none"> • Inductores potentes de CYP3A4. ↑ metabolismo ↓ nivel de PA. • Inhibidores potentes del CYP3A4. ↓ metabolismo de erlotinib y ↑ nivel. • Inhibidores de bomba de protones y ranitidina. ↓ exposición al PA y Cmax. • Anticoagulantes. ↑ riesgo de hemorragia • Fumar induce CYP1A1 y CYP1A2, ↓ exposición al PA.
	Gefitinib		<ul style="list-style-type: none"> • Agentes mielosupresores, ↑ probabilidad de mielosupresión. • Alimentos, ↓ Cmax y ↓ AUC
GLIOMA MULTIFORME	Temozolamida	Triazeno que a pH fisiológico sufre conversión química al compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida.	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentos. ↑ la absorción del PA • Medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6. • Inhibidores potentes del CYP3A4 o inductores potentes del CYP3A4. Precaución.
CANCER DE PRÓSTATA	Abiraterona acetato	Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos que actúa inhibiendo el complejo enzimático CYP17	<ul style="list-style-type: none"> • Alimentos. ↑ la absorción del PA • Medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6. • Inhibidores potentes del CYP3A4 o inductores potentes del CYP3A4. Precaución.
MIELOMA MÚLTIPLE	Lenalidomida	Inhibe la secreción de citocinas pro-inflamatorias	<ul style="list-style-type: none"> • Agentes eritropoyéticos. ↑ riesgo trombosis. • Digoxina. ↑ exposición plasmática de digoxina. • Estatinas. ↑ riesgo rabiomíolisis.



DISCUSIÓN:

Actualmente, la importancia clínica de las interacciones con antineoplásicos orales se identifica más directamente con la seguridad del paciente que con la efectividad del tratamiento.

Ante el desarrollo de estos agentes orales, su irrupción en la terapia oncológica desplazando a la terapia parenteral, hay necesidad de realizar estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos bien diseñados. Su objetivo debe de ser comparar su biodisponibilidad en presencia o ausencia de alimentos o fármacos con la respuesta clínica. Mientras tanto, establecer recomendaciones para su administración en relación con los alimentos o con otros fármacos es inconsistente para algunos de estos fármacos y su resultado incierto por la falta de estudios fundamentados en el dictamen de bioequivalencia establecido por la FDA.

CONCLUSIÓN:

Existen abundantes interacciones farmacológicas y alimenticias potenciales que pueden afectar a la eficacia y seguridad del empleo de los antineoplásicos orales. La mayoría de ellas solamente son conocidas a través de modificaciones en la farmacocinética, sin evidencias claras sobre la aparición de clínica asociada

BIBLIOGRAFÍA

www.vademecum.es
<http://interacitoral.sefh.es/sites/default/files/uploads/ta-bla-interacciones-febrero-2014.pdf>
 fichas técnicas: EMA