Revisión de Fármacos:

CÁNCER DE **PULMÓN**

Entrevista clínica y atención farmacéutica al paciente oncohematológico

2021

sefh
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

gedefo
Grupo de Farmacia Oncológica de la sefh

REVISIÓN DE FÁRMACOS CÁNCER DE PULMÓN

ENTREVISTA CLÍNICA
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO

sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

gedefo
Grupo de Farmacia
Oncológica de la sefh

© 2021. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
ISBN: 978-84-09-26750-7
Depósito legal: M-9474-2021

La presente publicación se ha desarrollado gracias a la colaboración de: Abbvie, Amgen, Astrazeneca, Clinigen, Incyte, Janssen, MSD, Pfizer y Vifor Pharma.

Las entidades colaboradoras no han participado en la redacción, ni revisión de su contenido, que ha sido elaborado de forma independiente.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo.

sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Calle de Serrano, 40 - 2º Dcha
28001 - Madrid. España
Telf: 915 71 44 87

sefh@sefh.es
www.sefh.es

ÍNDICE DE AUTORES

GRUPO DE FARMACIA ONCOLÓGICA DE LA SEFH
(GEDEFO)

COORDINADOR DEL DOCUMENTO

Juan Francisco Marín Pozo

Doctor en Farmacia. Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Facultativo Especialista de Farmacia Hospitalaria, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Jaén, Jaén.

AUTORES DEL DOCUMENTO

Juan Francisco Marín Pozo

Doctor en Farmacia. Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Facultativo Especialista de Farmacia Hospitalaria, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Jaén, Jaén.

Macarena Merino Almazán

Facultativo Especialista de Farmacia Hospitalaria, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de Altagracia, Manzanares, Ciudad Real.

Andrés Pintado Álvarez

Farmacéutico Interno Residente, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

Mercedes Ruiz de Villegas García-Pelayo

Facultativo Especialista de Farmacia Hospitalaria, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

María Espinosa Bosch

Doctora en Biomedicina, Investigación Traslacional y Nuevas Tecnologías en Salud. Facultativo Especialista de Farmacia Hospitalaria, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

Beatriz Mora Rodríguez

Facultativo Especialista de Farmacia Hospitalaria, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga

ÍNDICE

CÁNCER DE **PULMÓN** REVISIÓN DE FÁRMACOS

1. INTRODUCCIÓN ... 9
2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA ... 10
3. FACTORES DE RIESGO ... 10
4. SIGNOS Y SÍNTOMAS ... 10
5. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD ... 10
6. DIAGNÓSTICO ... 11
7. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO ... 11
8. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO ... 24
9. TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA PLEURAL ... 26

FÁRMACO FICHA 1. CISPLATINO + VINORELBINA ... 29
FÁRMACO FICHA 2. CARBOPLATINO + VINORELBINA ... 35
FÁRMACO FICHA 3. PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA ... 41
FÁRMACO FICHA 4. PEMBROLIZUMAB + CISPLATINO + PEMETREXED ... 47
FÁRMACO FICHA 5. PEMBROLIZUMAB + CARBOPLATINO + PEMETREXED ... 55
FÁRMACO FICHA 6. ATEZOLIZUMAB + BEVACIZUMAB + CARBOPLATINO + PACLITAXEL ... 61
FÁRMACO FICHA 7. BEVACIZUMAB + CARBOPLATINO + PACLITAXEL ... 69
FÁRMACO FICHA 8. CISPLATINO + PEMETREXED ... 75
FÁRMACO FICHA 9. CARBOPLATINO + PEMETREXED ... 83
FÁRMACO FICHA 10. CISPLATINO + PACLITAXEL ... 89
FÁRMACO FICHA 11. CARBOPLATINO + PACLITAXEL ... 95
FÁRMACO FICHA 12. PEMBROLIZUMAB+CARBOPLATINO + PACLITAXEL (NAB-PACLITAXEL) ... 101
FÁRMACO FICHA 13. CISPLATINO + DOCETAXEL ... 107
FÁRMACO FICHA 14. CARBOPLATINO + DOCETAXEL ... 113
FÁRMACO FICHA 15. GEMCITABINA + CISPLATINO ... 119
FÁRMACO FICHA 16. GEMCITABINA + CARBOPLATINO ... 125
FÁRMACO FICHA 17. CARBOPLATINO + NAB-PACLITAXEL ... 131
FÁRMACO FICHA 18. NIVOLUMAB MONOTERAPIA ... 137
FÁRMACO FICHA 19. ATEZOLIZUMAB MONOTERAPIA ... 143
FÁRMACO FICHA 20. DURVALUMAB MONOTERAPIA ... 149
FÁRMACO FICHA 21. DOCETAXEL ... 155
FÁRMACO FICHA 22. DOCETAXEL + NINTEDANIB ... 161
FÁRMACO FICHA 23. NINTEDANIB ... 167
FÁRMACO FICHA 24. PEMETREXED ... 173
FÁRMACO FICHA 25. GEMCITABINA ... 179
FÁRMACO FICHA 26. VINORELBINA ORAL ... 185
FÁRMACO FICHA 27. ERLOTINIB ... 191
FÁRMACO FICHA 28. GEFITINIB ... 197
FÁRMACO FICHA 29. AFATINIB ... 203
FÁRMACO FICHA 30. OSIMERTINIB ... 209
FÁRMACO FICHA 31. DACOMITINIB ... 215
FÁRMACO FICHA 32. CRIZOTINIB ... 221
FÁRMACO FICHA 33. ALECTINIB ... 227
FÁRMACO FICHA 34. CERITINIB ... 233
FÁRMACO FICHA 35. BRIGATINIB ... 239
FÁRMACO FICHA 36. LORLATINIB ... 247
FÁRMACO FICHA 37. DABRAFENIB + TRAMETINIB ... 253
FÁRMACO FICHA 38. ATEZOLIZUMAB + CARBOPLATINO + ETOPÓSIDO ... 259
FÁRMACO FICHA 39. CISPLATINO + ETOPÓSIDO ... 265
FÁRMACO FICHA 40. CARBOPLATINO + ETOPOSIDO ... 271
FÁRMACO FICHA 41. TOPOTECÁN ORAL ... 277

BIBLIOGRAFÍA REFERENCIADA ... 283

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la neoplasia más frecuente, tras el cáncer de piel no melanocítico, y la primera causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En España es el cuarto tipo de cáncer más frecuente situándose por detrás del cáncer colorrectal, próstata y mama, con 27.411 casos con una proporción 4:1 para hombres y mujeres (1) y una incidencia esperada en 2020 de 29.638 casos (2). La incidencia en hombres ha sufrido un descenso en los últimos años, incrementándose en mujeres motivado por la incorporación de la mujer al hábito tabáquico. La mortalidad por cáncer de pulmón en España es de 22.187 casos en 2016, siendo la primera causa de muerte por cáncer (1). La supervivencia ha mejorado en la última década, 6% para casos diagnosticados entre 1980-1985, 12,4% para los diagnosticados entre 1990-1994 y se espera que esta tendencia continúe (3).

El cáncer de pulmón es un tumor de origen epitelial distinguiéndose cuatro grandes variantes: adenocarcinoma, carcinoma epidermoide o escamoso, carcinoma de células grandes y el carcinoma de células pequeñas (4). De estos cuatro tipos, el carcinoma de células pequeñas (CPM) tiene un comportamiento biológico, pronóstico y tratamiento distinto a los tres primeros, representando aproximadamente un 15-20% de los casos de cáncer de pulmón. Adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y de células grandes se engloban dentro de un grupo denominado cáncer de pulmón no microcítico o no de células pequeñas (CPNM) y representan aproximadamente el 80-85% de los casos de cáncer de pulmón (5).

2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La exposición de las células epiteliales a agentes ambientales es la principal causa de cáncer de pulmón siendo el humo del tabaco el principal causante. Otros factores ambientales causantes son la contaminación ambiental, amianto, radiación, radón, arsénico, níquel, éteres del clorometilo e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Estos factores ambientales originan cambios moleculares que conducen a una alteración de los mecanismos de reparación de células progenitoras y a lesión premaligna (4).

La presencia de determinadas mutaciones en los genes que controlan el crecimiento celular puede contribuir a la transformación, proliferación o crecimiento incontrolado de células anormales entre las que se encuentran las mutaciones en EGFR, BRAF V600E, ALK EML4, ROS-1 y NTRK para las que se dispone de tratamiento dirigido para cáncer de pulmón. Existen además una serie de mutaciones que predicen la resistencia al tratamiento con inhibidores tirosin quinasa de EGFR como mutación K-ras o T790M. Otra serie de mutaciones que pueden contribuir al desarrollo de cáncer de pulmón son p53, MYC, PI3KCA, MET y HER2 (6).

3. FACTORES DE RIESGO

El hábito de fumar es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón tanto como fumador activo como pasivo. El incremento del riesgo se relaciona con el tiempo de duración del habito, la cantidad de consumo, edad de comienzo, contenido en nicotina y uso de cigarrillos sin filtro. De igual forma, cuando se deja el hábito de fumar disminuye el riesgo en función al tiempo como exfumador. Otros factores de riesgo son las actividades laborales con exposición a tóxicos ambientales. Enfermedades como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática o secundaria, o enfermedades de tipo profesional aumentan el riesgo de cáncer de pulmón (4).

4. SIGNOS Y SÍNTOMAS

Más del 90% de los pacientes presentan síntomas al diagnóstico. Los síntomas están relacionados con la localización del tumor primario, histología y diseminación locorregional. Los síntomas abarcan tos, disnea, fiebre, anorexia, caquexia, dolor torácico, hemoptisis, disfonía por parálisis del nervio laríngeo recurrente, dolor óseo, enoftalmos, miosis del ojo, disminución sudoración en la hemicara, síndromes paraneoplásicos, hipercalcemia, etc.

5. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de CPNM suele darse en un 50-60% de los casos en estadíos avanzados, en un 20-25% con afectación ganglionar y solo un 15-20% aproximadamente con afectación local. Sin embargo, la mayoría de los diagnósticos en estadíos locales, susceptibles de cirugía, suelen ser diagnósticos incidentales lo que condiciona la supervivencia global del cáncer de pulmón no microcítico. Aun así, en estadíos locales los pacientes suelen presentar recaídas a estadíos avanzados y los que son diagnosticados en avanzados suelen presentar progresión de su enfermedad.

En CPM suele ser tener un rápido crecimiento y diagnosticarse en un 60-70% de los casos con enfermedad metastásica avanzada.

En la mayoría de los estudios la presencia de síntomas al diagnóstico se correlaciona con una menor supervivencia lo que ya habla de un mayor tamaño tumoral o mayor extensión de la enfermedad.

6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer de pulmón se basa en la clínica de paciente si bien los síntomas sobre todo en estadíos iniciales pueden ser muy inespecíficos, pruebas de imagen (radiografía, tomografía computerizada, tomografía por emisión de positrones, resonancia magnética y gammagrafía) y técnicas de toma de muestra biológica (biopsia, broncoscopia, aspiración con aguja o biopsia profunda, toracentesis, toracoscopia, mediastinoscopia, toracotomía) para determinar el tipo de tumor, histología y tamaño y extensión tumoral.

Además, se realizan pruebas moleculares para identificar genes específicos, proteínas y otros factores propios del tumor. Esas pruebas moleculares pueden ayudar a decidir el tratamiento incluyendo las terapias dirigidas, entre ellas están el *receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*, los genes *ALK*, *KRAS*, *BRAF*, el *gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), ROS1, RET, MET* y N*TRK*.

7. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

El tratamiento del CPNM dependerá del estadío de la enfermedad y de las características del paciente, así como de la presencia de determinadas alteraciones moleculares.

7.1. ENFERMEDAD LOCALIZADA, ESTADIOS IA, IB, IIA Y IIB (5), (7)

- La cirugía es el tratamiento de elección y el habitualmente ofrecido a los pacientes con intención curativa. Las opciones de cirugía pasan por la lobectomía, bilobectomía o neumonectomía.
- La radioterapia es opción en pacientes no operables por función respiratoria, edad, cardiopatía o rechazo a la cirugía.
- La ablación por radiofrecuencia puede ser opción en pacientes no candidatos a cirugía ni a radioterapia.
- En pacientes tratados con cirugía, la radioterapia se considera opción de tratamiento en pacientes con elevado riesgo de recidiva local por márgenes quirúrgicos afectos o próximos, afectación ganglionar mediastínica, afectación extracapsular y estadiaje incompleto.
- Quimioterapia adyuvante se recomienda en pacientes con tumores de estadío II. En caso de estadío IB puede ser opción en tumores > 4 cm. Para estadío IA, la quimioterapia adyuvante no ha mostrado beneficio. El esquema habitualmente más utilizado es la combinación de cisplatino más vinorelbina, hasta una dosis total acumulada de cisplatino de 300 mg/m2 repartidos en 4 ciclos de tratamiento. En pacientes que esté contraindicado cisplatino se puede sustituir por carboplatino.
- El tratamiento adyuvante mediante terapia dirigida no es apropiado, si no es en forma de investigación.

TABLA 1:

Esquemas adyuvancia

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	PERIODICIDAD
Cisplatino + Vinorelbina (8)	Cisplatino	75 mg/m^2	IV	1	C/ 21 días
	Vinorelbina	25 mg/m^2	IV	1 y 8 *	4 ciclos
	TOXICIDAD: Mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, anorexia, fatiga, estomatitis, diarrea, nefrotoxicidad, trastornos electrolíticos, neuro y ototoxicidad, constipación, diarrea, elevación enzimas hepáticas, hiperuricemia, tromboembolismo, esofagitis, neumonitis, alopecia.				
Carboplatino + Vinorelbina	Carboplatino	5 AUC **	IV	1	C/ 21 días
	Vinorelbina	25 mg/m^2	IV	1 y 8 *	4 ciclos
	TOXICIDAD: Mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, anorexia, fatiga, estomatitis, diarrea, nefrotoxicidad, trastornos electrolíticos, constipación, diarrea, elevación enzimas hepáticas, hiperuricemia, tromboembolismo, esofagitis, neumonitis.				

* Dosis del día 8 puede sustituirse por vinorelbina oral 60 mg/m^2

** Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert

7.2. TUMORES LOCALMENTE AVANZADOS (ESTADIOS IIIA Y IIIB) (5), (7)

- Para los tumores resecables la cirugía es opción de tratamiento y por tanto las opciones de tratamiento pasan por las de los estadíos localizados, cirugía, radioterapia y quimioterapia adyuvante.
- Los pacientes con tumores resecables son subsidiarios a quimioterapia neoadyuvante o de inducción previo a la cirugía, los esquemas habituales de quimioterapia basada en platino son adecuados.
- La QT-RT concurrente no se considera opción de tratamiento generalizada en pacientes con estadío IIIA, excepto en tumores del sulcus superior (*Pancoast*) donde sí ha mostrado beneficio.
- Los pacientes con tumores irresecables la opción de tratamiento pasa por la utilización de quimioterapia concomitante con radioterapia (QT-RT). Si por cualquier razón la QT-RT concurrente no es posible, la administración secuencial de QT seguida de RT es una opción efectiva de tratamiento.
- Los esquemas que han mostrado beneficio son combinaciones de cisplatino+etopósido, cisplatino+vinorelbina, cisplatino+pemetrexed o carboplatino-paclitaxel.
- En pacientes con tumores irresecables con expresión de PD-L1 ≥ 1% con respuesta o no progresión tras QT-RT, durvalumab en monoterapia ha mostrado beneficio siendo una opción de tratamiento.
- El tratamiento mediante terapia dirigida en tumores localmente avanzados no es opción de tratamiento salvo en fase de ensayo clínico.

TABLA 2:

Esquemas quimioterapia asociados a radioterapia

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	PERIODICIDAD
Cisplatino + Vinorelbina (9)	Cisplatino	70 mg/m^2	IV	1	C/ 21 días
	Vinorelbina	15 mg/m^2	IV	1 y 8 *	durante la RT
	TOXICIDAD: Mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, anorexia, fatiga, estomatitis, diarrea, nefrotoxicidad, trastornos electrolíticos, neuro y ototoxicidad, constipación, diarrea, hiperuricemia, tromboembolismo, esofagitis.				
Cisplatino + Etopósido (10)	Cisplatino #	50 mg/m^2	IV	1,8,29,36	1 ciclo
	Etopósido	50 mg/m^2	IV	1-5 y 29-33	junto RT
	TOXICIDAD: Náuseas y vómitos, nefrotoxicidad, neuro y ototoxicidad, mielosupresión, fatiga				
Cisplatino + Pemetrexed (11)	Cisplatino	75 mg/m^2	IV	1	C/ 21 días
	Pemetrexed	500 mg/m^2	IV	1	junto RT
	TOXICIDAD: Náuseas y vómitos, mielosupresión con o sin infección, fatiga, diarrea, mucositis, anorexia, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, rash, tromboembolismo.				
Carboplatino + Paclitaxel (12)	Carboplatino	2 AUC **	IV		C/ 7 días junto RT
	Paclitaxel ##	40-50 mg/m^2	IV	1	
	TOXICIDAD: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anormalidades electrolíticas. Elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, fatiga, cambios ECG, tromboembolismo.				
Durvalumab después de RT (13)	Durvalumab	10 mg/kg	IV	1	C/ 14 días hasta 1 año
	TOXICIDAD: Tos, neumonitis, rash/prurito, diarrea, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hepatitis, nefritis, insuficiencia adrenal, hipofisitis, diabetes, miositis, purpura trombocitopénica.				

*Dosis del día 8 puede sustituirse por vinorelbina oral 40 mg/m^2

**Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert

Alternativamente puede usarse carboplatino 3 AUC

Alternativamente puede usarse docetaxel 20 mg/m^2

7.3. ENFERMEDAD METASTÁSICA (ESTADÍO IV) (5), (6)

- En enfermedad metastásica la opción de tratamiento es terapia sistémica que puede ser quimioterapia, inmunoterapia, inmuno-quimioterapia o terapia dirigida a mutaciones conductoras. El tratamiento vendrá definido por la edad, comorbilidad del paciente, enfermedad autoinmune previa, histología y biomarcadores presentes del tumor.
- La radioterapia ha mostrado utilidad en el tratamiento de las metástasis cerebrales, óseas y en el control de síntomas (hemoptisis, dolor torácico, disnea, síndrome de vena cava superior).

7.3.1. PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO SIN MUTACIÓN CONDUCTORA PARA TERAPIA DIRIGIDA

- Si el paciente responde al tratamiento la duración de este no será mayor de 6 ciclos si el paciente no es candidato a terapia de mantenimiento. Cuando el paciente sí es subsidiario de terapia de mantenimiento la duración se limitará a 4 ciclos. En pacientes que no respondan la duración del tratamiento se limitaría a 4 ciclos.

TABLA 3:

Esquemas quimioterapia 1ª línea tratamiento con inmunoterapia

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS/ PERIODICIDAD		DURACIÓN
Si PDL-1 > 50% en cualquier histología					
Pembrolizumab monoterapia (14)	Pembrolizumab	200 mg	1	c/ 21 día	35 ciclos *
	TOXICIDAD: Tos, neumonitis, rash/prurito, diarrea, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hepatitis, pancreatitis, nefritis, insuficiencia adrenal, hipofisitis, diabetes, miositis, anemia, encefalitis.				
Si PDL-1 < 50% o desconocido, tumor no escamoso					
Pembrolizumab + Platino + Pemetrexed (15)	Pembrolizumab	200 mg	1	c/ 21 día	4 ciclos **
	Pemetrexed	500 mg/m^2	1		
	Cisplatino #	75 mg/m^2	1		
	TOXICIDAD: Tos, neumonitis, rash/prurito, diarrea, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hepatitis, pancreatitis, nefritis, insuficiencia adrenal, hipofisitis, diabetes, miositis, anemia, encefalitis, náuseas y vómitos, mucositis, nefrotoxicidad, neuro y ototoxicidad, mielosupresión, fatiga, anorexia, tromboembolismo.				
Atezolizumab + Bevacizumab + Carboplatino + Paclitaxel (16)	Atezolizumab	1200 mg	1	c/ 21 día	4-6 ciclos ***
	Bevacizumab	15 mg/kg	1		
	Paclitaxel	175-200 mg/m^2	1		
	Carboplatino	6 AUC	1		
	TOXICIDAD: Tos, neumonitis, rash/prurito, diarrea, hipotiroidismo, hipertiroidismo, hepatitis, pancreatitis, nefritis, insuficiencia adrenal, hipofisitis, diabetes, miositis, anemia, encefalitis, náuseas y vómitos, mucositis, neuropatía, mielosupresión, fatiga, anorexia, tromboembolismo, hipertensión, proteinuria.				
Si PDL-1 < 50% o desconocido, tumor escamoso					
Pembrolizumab + Carboplatino + Taxano	Pembrolizumab	200 mg	1	c/ 21 día	4 ciclos ****
	Carboplatino	6 AUC	1		
	Paclitaxel ó Nab-paclitaxel	175-200 mg/m^2 100 mg/m^2	1 1,8,15		
	TOXICIDAD: Neumonitis, nefritis, hipotiroidismo, hipertiroidismo, alteraciones hepaticas, colitis, rash, alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anormalidades electrolíticas, fatiga cambios ECG, tromboembolismo				
# Puede usarse Carboplatino a dosis de 5 AUC. Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert.					
* 35 ciclos de tratamiento máximo o hasta progresión o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.					
** Tras los cuatro ciclos iniciales, si respuesta continuar con Pembrolizumab+Pemetrexed a las dosis indicadas hasta 35 ciclos máximo o hasta progresión o toxicidad inaceptable.					
*** Después de la fase de inducción se puede continuar el mantenimiento con Atezolizumab+Bevacizumab a las dosis indicadas hasta progresión o toxicidad inaceptable.					
**** Otros esquemas con Inmunoterapia en CPNM en diferente fase de desarrollo son: las combinaciones de pembrolizumab o atezolizumab con dobletes de platino-taxano y el doblete de inmunoterapia a base de nivolumab e ipilimumab.					

TABLA 4:

Esquemas Quimioterapia 1ª línea si inmunoterapia contraindicada

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS/ PERIODICIDAD	DURACIÓN
Histología no escamosa				
Bevacizumab + **Carboplatino +** **Paclitaxel** (17)	Bevacizumab	15 mg/kg	1	c/ 21 día — 4-6 ciclos #
	Paclitaxel	175-200 mg/m^2	1	
	Carboplatino*	5-6 AUC		
	TOXICIDAD: hipersensibilidad, alopecia, dolor musculoesquelético, fatiga, neuropatía periférica, ototoxicidad, mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, hipertensión y proteinuria, elevación enzimas hepáticas, tromboembolismo venoso, rash, daño renal,anormalidades electrolíticas, insomio, disfonía.			
Cisplatino + **Pemetrexed** (18), (19)	Cisplatino **	75 mg/m^2	1	c/ 21 día — 4-6 ciclos ##
	Pemetrexed	500 mg/m^2	1	
	TOXICIDAD: Náuseas y vómitos, mielosupresión con o sin infección, fatiga, diarrea, mucositis, anorexia, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, rash, tromboembolismo.			
# Después de la fase de inducción se puede continuar el mantenimiento con Bevacizumab a las dosis indicadas hasta progresión o toxicidad inaceptable				
## Tras los cuatro ciclos iniciales, si respuesta continuar con Pemetrexed a las dosis indicadas hasta progresión o toxicidad inaceptable.				
* Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert.				
** Puede usarse Carboplatino a dosis de 5-6 AUC. Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert.				

TABLA 5:

Esquemas Quimioterapia 1ª línea si inmunoterapia contraindicada

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS/ PERIODICIDAD	DURACIÓN
Histología no escamosa (6)				
Carboplatino + Paclitaxel (20)	Paclitaxel	175-200 mg/m^2	1	c/ 21 día — 4-6 ciclos
	Carboplatino *	5-6 AUC	1	
	TOXICIDAD: Alopecia, neuropatía periférica, mielosupresión con o sin hemorragia, dolor musculoesquelético, náuseas y vómitos, reacción hipersensibilidad, anormalidades electrolíticas. Elevación enzimas hepáticas, nefrotoxicidad, fatiga, cambios ECG, tromboembolismo.			
Cisplatino + **Gemcitabina** (18)	Cisplatino**	75 mg/m^2	1	c/ 21 día — 4-6 ciclos
	Gemcitabina #	1250 mg/m^2	1,8	
	TOXICIDAD: Mielosupresión con o sin infección, fatiga, edema, náuseas y vómitos, diarrea, elevación enzimas hepáticas, neurotoxicidad y ototoxicidad, nefrotoxicidad, anormalidades electrolitos, rash, síndrome hemolítico urémico, neumonitis, arritmias, cardiotoxicidad, tromboembolismo arterial.			
Cisplatino + **Docetaxel** (21)	Cisplatino **	75 mg/m^2	1	c/ 21 día — 4-6 ciclos
	Docetaxel	75 mg/m^2	1	
	TOXICIDAD: Mielosupresión con o sin infección, reacción de hipersensibilidad, dolor musculoesquelético, retención fluidos, neuropatía, ototoxicidad, alteraciones cutáneas, fatiga, alopecia, náuseas, nefrotoxicidad, anormalidades electrolíticas.			
Cisplatino + **Vinorelbina** (22)	Cisplatino **	75 mg/m^2	1	c/ 21 día — 4-6 ciclos
	Vinorelbina ##	25-30 mg/m^2	1,8	
	TOXICIDAD: Mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, anorexia, fatiga, estomatitis, diarrea, nefrotoxicidad, trastornos electrolíticos, neuro y ototoxicidad, constipación, diarrea, hiperuricemia, tromboembolismo, esofagitis			

Paclitaxel + Gemcitabina (23)	Paclitaxel	175 mg/m^2	1	c/ 21 día	
	Gemcitabina	1250 mg/m^2	1,8		
	TOXICIDAD: Mielosupresión con o sin infección, neuropatía, diarrea, mucositis, edema y proteinuria, reacción de hipersensibilidad, dolor musculoesquelético, fatiga, síntomas flu-like, rash, elevación enzimas hepáticas, alopecia, tromboembolismo.				
Nab-paclitaxel + Carboplatino (24)	Nab-paclitaxel	100 mg/m^2	1,8,15	c/ 21 día	4-6 ciclos
	Carboplatino	5-6 AUC	1		
	TOXICIDAD: Mielosupresión con o sin infección, trombocitopenia, anemia, fatiga, neuropatía periférica, perdida apetito, náusea, dolor musculoesquelético.				

*Puede sustituirse por Cisplatino 75 mg/m^2

**Puede usarse Carboplatino a dosis de 5-6 AUC. Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert.

#La dosis de Gemcitabina puede variar de 1000-1250 mg/m^2

Dosis del día 8 puede sustituirse por vinorelbina oral 60-80 mg/m^2

TABLA 6:

Esquemas en pacientes de pobre estado general (PS ECOG 2)

PACIENTES PS ECOG 2				
DOBLETES CARBOPLATINO DE LAS COMBINACIONES YA DESCRITAS (6)				
ESQUEMAS EN MONOTERAPIA (5)				
	DOSIS	**DÍAS**	**PERIODICIDAD**	**TOXICIDAD**
Docetaxel	75 mg/m^2 30-35 mg/m^2	1 1	c/21 día Semanal	Alopecia, mielosupresión con o sin infección, fatiga, edema, neuropatía, náuseas y vómitos, mucositis, diarrea, rash, alteraciones en uñas, reacción de hipersensibilidad, dolor musculoesquelético
Gemcitabina	1000 mg/m^2 1000 mg/m^2	1,8 1,8,15	c/21 día c/28 día	Mielosupresión con o sin infección, elevación enzimas hepáticas, náuseas y vómitos, proteinuria, rash, síntomas flu-like, diarrea, alopecia, dolor musculoesquelético
Vinorelbina	25-30 mg/m^2 25-30 mg/m^2	1,8 1,8,15	c/21 día c/28 día	Mielosupresión con o sin infección, náuseas y vómitos, constipación, fatiga, alopecia, anorexia, diarrea, mucositis, neuropatía, reacción sitio de inyección
Pemetrexed	500 mg/m^2	1	c/21	Fatiga, náusea y vómitos, anorexia, mucositis, mielosupresión con o sin infección, rash, diarrea, elevación enzimas hepáticas, tromboembolismo

7.3.2. SEGUNDA Y POSTERIORES LÍNEAS DE TRATAMIENTO SIN DRIVER ONCOGÉNICO

DOCETAXEL

Ver tabla 6.

DOCETAXEL+ NINTEDANIB (25)

- INDICACIONES: En combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea.
- DOSIS: La dosis recomendada de nintedanib es de 200 mg dos veces al día junto a docetaxel a las dosis habituales en ciclos de 21 días. En caso de toxicidad no hematológica de tipo diarrea, náuseas y vómitos y alteraciones hepáticas, las dosis puede disminuirse a 150 mg dos veces al día y hasta 100 mg dos veces al día. No se contemplan dosis más bajas en caso de toxicidad, si persiste toxicidad se debe retirar nintedanib permanentemente.
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Alteraciones gastrointestinales, neutropenia y sepsis, alteraciones función hepática y renal, hemorragia, tromboembolismo, hipertensión, dificultad en la cicatrización de heridas.
- INTERACCIONES: Nintedanib es sustrato de glicoproteina-P (gp-P) por lo que puede verse afectada la exposición por administración conjunta con inhibidores de gp-P como ketoconazol y eritromicina o de inductores como rifampicina.

NIVOLUMAB (26)

- INDICACIONES: En monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa, en adultos.
- DOSIS: 240 mg cada 2 semanas durante 30 minutos, los ensayos de aprobación de la indicación utilizaron como dosis de nivolumab 3 mg/kg.

  En casos de insuficiencia renal leve o moderada o de hepática leve no es necesario ajuste de dosis. Los estudios son muy limitados en los casos de insuficiencia renal grave o hepática moderada a grave. No se contemplan reducciones de dosis, en caso de toxicidad se recomienda el retraso o la interrupción permanente del tratamiento
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Tos, neumonitis, colitis, hepatitis, hipertensión, nefritis, diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, reacciones cutáneas, mialgias, fatiga, anorexia, neuropatía periférica.
- INTERACCIONES: Dado que nivolumab es un anticuerpo monoclonal, no se prevén interacciones a nivel del citocromo P450 (CYP) u otras enzimas metabolizadoras de fármacos. Se debe evitar, en la medida posible el uso concomitante de corticosteroides y fármacos inmunosupresores.

PEMBROLIZUMAB (27)

- INDICACIONES: En monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS ≥1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida.

- DOSIS: 200 mg cada 3 semanas durante 30 minutos en esquemas de combinación. 400 mg cada 6 semanas en esquemas en monoterapia. Los ensayos de aprobación de la indicación en CPNM utilizaron como dosis de pembrolizumab 2 mg/kg cada 3 semanas.

  En casos de insuficiencia renal leve o moderada o de hepática leva no es necesario ajuste de dosis. No se ha estudiado en los casos de insuficiencia renal grave o hepática moderada a grave. No se contemplan reducciones de dosis, en caso de toxicidad se recomienda el retraso o la interrupción permanente del tratamiento
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Tos, neumonitis, colitis, hepatitis, hipertensión, nefritis, diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, reacciones cutáneas, mialgias, fatiga, anorexia, neuropatía periférica.
- INTERACCIONES: No sean realizado estudios formales de interacciones con pembrolizumab. Se debe evitar, en la medida posible el uso concomitante de corticosteroides y fármacos inmunosupresores.

ATEZOLIZUMAB (28)

- INDICACIONES: en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones de EGFR o ALK positivo deben haber sido tratados también con terapias dirigidas.
- DOSIS: 1200 mg cada 3 semanas durante 30 minutos. En casos de insuficiencia renal leve o moderada o de hepática leva no es necesario ajuste de dosis. No se ha estudiado en los casos de insuficiencia renal grave o hepática moderada a grave. No se contemplan reducciones de dosis, en caso de toxicidad se recomienda el retraso o la interrupción permanente del tratamiento
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Tos, neumonitis, colitis, hepatitis, hipertensión, nefritis, diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, reacciones cutáneas, mialgias, fatiga, anorexia, neuropatía periférica.
- INTERACCIONES: No sean realizado estudios formales de interacciones con atezolizumab. Se debe evitar, en la medida posible el uso concomitante de corticosteroides y fármacos inmunosupresores.

7.3.3. TRATAMIENTOS PARA CPNM CON DRIVER ONCOGÉNICO

A) Tratamiento de CPNM EGFR-mutado

ERLOTINIB (29)

- INDICACIONES: Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.

  Tratamiento de mantenimiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen quimioterápico de primera línea.

  Tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico tras fallo, al menos, a un tratamiento quimioterápico anterior, en pacientes con tumores sin mutaciones activadoras de EGFR, está indicado cuando otras opciones de tratamiento no se consideran adecuadas.

- DOSIS: La dosis diaria recomendada es 150 mg administrada al menos una hora antes o dos después de la ingestión de alimentos. En caso de ajuste de dosis se debe reducir en fracciones de 50 mg. No se recomienda el uso en caso de insuficiencia hepática o renal grave. En caso de insuficiencia hepática leve o moderada debe usarse con moderación, si insuficiencia renal leve o moderada no es necesario ajuste de dosis. En caso de pacientes fumadores, fumar reduce la exposición a erlotinib a un 50%, se debe recomendar a fumadores activos dejar de fumar.
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Infecciones, diarrea, náuseas y vómitos, alteraciones hepáticas, anorexia, pérdida de peso, conjuntivitis, depresión, neuropatía, cefalea, alopecia, reacción acneiforme, insuficiencia renal.
- INTERACCIONES: Erlotinib es un inhibidor potente del citocromo CYP1A1 y un inhibidor moderado del CYP3A4 y CYP2C8, y es también un inhibidor fuerte de la glucuronidación por UGT1A1 in vitro. Erlotinib es sustrato de CYP3A4 y en menor medida de CYP1A2 por lo que se darán interacciones con inductores o inhibidores de dichas enzimas.

GEFITINIB (30)

- INDICACIONES: En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK.
- DOSIS: La dosis diaria recomendada es 250 mg una vez al día. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave presentan concentraciones plasmáticas elevadas por lo que debe seguirse para reacciones adversas. En caso de aclaramiento de creatinina > 20 mL/min no se requiere ajuste de dosis, si es ≤ 20 mL/min los datos son limitados y se aconseja precaución. En pacientes que se conoce presentan genotipo metabolizador lento del CYP2D6 no está recomendado un ajuste de dosis específico, pero estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles reacciones adversas.
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Anorexia y astenia, conjuntivitis, epistaxis y hematuria, enfermedad pulmonar intersticial, diarrea y deshidratación, vómitos, elevación enzimas hepáticas, alopecia, alteraciones uñas, reacciones acneiformes, elevación creatinina en sangre.
- INTERACCIONES: El metabolismo de gefitinib es vía la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 (predominantemente) y vía CYP2D6 por lo que inhibidores o activadores de estas enzimas producirán un aumento o disminución de niveles plasmáticos de gefitinib. Además, gefitinib es sustrato de gP-p.

AFATINIB (31)

- INDICACIONES: En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos naive (sin tratamiento previo) a inhibidores de la tirosin quinasa (TKI) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.

  En pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progrese durante o tras quimioterapia basada en platino.
- DOSIS: La dosis recomendada es de 40 mg una vez al día. Se puede considerar la posibilidad de aumentar de forma progresiva la dosis hasta un máximo de 50 mg/día en pacientes que toleraron la dosis inicial de 40 mg/día. No se debe aumentar la dosis en ningún paciente al que se le ha reducido previamente la dosis. La dosis diaria máxima es de 50 mg.

En caso de reacciones adversas sintomáticas de grado 2 persistente o superior se suspenderá el tratamiento reanudándose con disminuciones de 10 mg cuando se soluciones el evento adverso o se alcance grado 0/1.

En caso de insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario el ajuste de dosis. No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

No es necesario el ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal, leve, moderada o grave. Sin embargo, en este último caso se debe ajustar la dosis en caso de que el paciente no tolere el tratamiento. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una FG < 15 ml/min/1,73m² o sometidos a diálisis.

- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Cistitis y paroniquia, hipocaliemia, anorexia, disminución peso, epistaxis, diarrea, náuseas y vómitos, conjuntivitis, elevación enzimas hepáticas, erupción, dermatitis acneiforme, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, insuficiencia renal.
- INTERACCIONES: Afatinib es sustrato de gP-P por lo que inhibidores o activadores de gP-P pueden aumentar o disminuir respectivamente la exposición a afatinib.

  La administración junto a comida rica en grasa disminuye un 50% la exposición a afatinib por lo que debe administrarse sin comida

OSIMERTINIB (32)

- INDICACIONES: En monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

  En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación positiva del EGFR T790M.
- DOSIS: La dosis recomendada es de 80 mg de osimertinib una vez al día, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si es necesaria una reducción de dosis, esta será de 40 mg una vez al día.

  En caso de insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario el ajuste de dosis. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en caso de insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su uso.

  En caso de insuficiencia renal leve, moderada o grave no se requiere ajuste de dosis. En casos de aclaramiento de creatinina < 15 mL/min o diálisis no se ha establecido la seguridad ni la eficacia.
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Enfermedad pulmonar intersticial, diarrea, estomatitis, paroniquia, erupción dérmica, trombopenia, neutropenia, leucopenia y linfopenia
- INTERACCIONES: Los inductores potentes del CYP3A4 pueden disminuir la exposición a osimertinib y éste puede aumentar la exposición a los sustratos de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y de la glicoproteína P (P-gp).

DACOMITINIB (33)

- INDICACIONES: En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

- DOSIS: La dosis recomendada es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Si se debe reducir dosis por reacciones adversas puede hacerse una primera reducción de dosis a 30 mg una vez al día y si es necesaria una segunda reducción a 15 mg al día.

  En caso de insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario el ajuste de dosis. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en caso de insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su uso.

  En caso de insuficiencia renal leve o moderada ClCr ≥ 30 mL/min no se requiere ajuste de dosis. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCcr <30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTE: Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis, diarrea, reacciones dérmicas, hepatotoxicidad y elevación de transaminasas.
- INTERACCIONES: Se debe evitar el uso concomitante con inhibidores de la bomba de protones. Puede aumentar la exposición a medicamentos que sean sustrato del CYP2D6 como dextrometorfano o disminuir la de los metabolitos activos de fármacos.

  Dacomitinib puede inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes.

B) Tratamiento de CPNM con reagrupameinto ALK y ROS1

CRIZOTINIB (34)

- INDICACIONES: En monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea y previamente tratado de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK).

  En monoterapia para el tratamiento de adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para ROS1.
- DOSIS: La pauta posológica es de 250 mg dos veces al día hasta progresión.

  En caso de efectos adversos se podrán hacer reducciones de dosis de la siguiente forma: 1ª reducción a 200 mg dos veces al día, 2ª reducción a 250 mg una vez al día, no se contemplan reducciones de dosis en caso de no tolerar 250 mg una vez al día. En caso de efecto adverso grado 3 se suspenderá el tratamiento y se reanudará a la misma dosis cuando recuperación a grado≤2. Si grado 4 se suspenderá el tratamiento y se reanudará a la siguiente dosis más baja cuando grado≤2. Consultar ficha técnica para ajustes específicos por efectos adversos.

  En caso de insuficiencia hepática leve no se recomienda ajustar la dosis de crizotinib, si moderada iniciar tratamiento a 200 mg dos veces al día y si grave usar 250 mg al día.

  Si insuficiencia renal leve (ClCr: 60-90 mL/min) o moderada (ClCr: 30-60 mL/min) no se recomienda ajuste de dosis. Si insuficiencia renal grave (ClCr<30 mL/min) inicar el tratamiento con 250 mg una vez al día, si el paciente presenta tolerabilidad tras 4 semanas de tratamiento se podrá ajustar la dosis a 200 mg dos veces al día.

- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Neutropenia, anemia, linfopenia, trastornos visión, disminución apetito, disgeusia, hipofosfatemia, neuropatía, bradicardia, insuficiencia cardiaca, prolongación intervalo QT, enfermedad pulmonar intersticial, vómitos, diarrea, estreñimiento, elevación enzimas hepáticas, erupción, aumento creatinina sérica, quiste renal, edema.
- INTERACCIONES: La administración de crizotinib junto a inhibidores o inductores potentes del CYP3A ocasiona un aumento o disminución, respectivamente, de las concentraciones plasmáticas por lo que su empleo se desaconseja a menos que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo, en cuyo caso se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar acontecimientos adversos de crizotinib.

  Crizotinib es inhibidor de CYP2B6 por lo que puede aumentar las concentraciones de sustratos de este enzima como bupropion o efavirenz.

  Puede inducir el receptor de X pregnano por lo que puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales administrados conjuntamente.

  Crizotinib es inhibidor de uridina difosfato glucoronisiltransferasa (UGT1A1 y UGT2B79) así como de gP-P y OCT1-OCT2 pudiendo aumentar las concentraciones de sustratos de estas enzimas.

ALECTINIB (35)

- INDICACIONES: En monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.
- DOSIS: La dosis recomendada de 600 mg (cuatro cápsulas de 150 mg) dos veces al día administrada con las comidas (dosis diaria total de 1.200 mg).

  En caso de efectos adversos se debe reducir la dosis en fracciones de 150 mg en función de la tolerabilidad (1er escalón 450 mg dos veces al día, 2º escalón 300 mg dos veces al día). El tratamiento se suspenderá de manera permanente si el paciente no tolera la dosis diaria de 300 mg dos veces al día. Consultar ficha técnica para ajuste específicos por efectos adversos.

  En caso de insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis. Si insuficiencia hepática grave subyacente se debe comenzar con una dosis de 450 mg dos veces al día.

  La eliminación de alectinib por vía renal es insignificante por lo que no se requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal.
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Anemia, disgeusia, trastornos de la visión, bradicardia, náusea y vómitos, diarrea, estreñimiento, elevación enzimas hepáticas, erupción dérmica y fotosensibilidad, mialgias y elevación de creatininquinasa, elevación de creatinina sérica, aumento de peso.
- INTERACCIONES: Tanto alectinib como su principal metabolito activo (M4) son metabolizados por CYP3A por lo que los inhibidores e inductores del mismo ocasionarán un aumento o disminución de las concentraciones plasmáticas de alectinib y M4.

  Alectinib es inhibidor de gP-p, BCRP por lo que puede aumentar los niveles plasmáticos de fármacos que son sustrato de estas enzimas.

  Existe riesgo de inducción de CYP2B6 y receptor de X pregnano por lo que la eficacia de anticonceptivos orales puede verse disminuida por alectinib.

CERITINIB (34)

- INDICACIONES: En monoterapia para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM avanzado positivo para ALK que han sido previamente tratados con crizotinib.
- DOSIS: La dosis recomendada de Ceritinib es 450 mg una vez al día con comida.

  En caso de efectos adversos las dosis se reducirán en intervalos de 150 mg al día. El tratamiento debe suspenderse si no se tolera una dosis de 150 mg una vez al día. Consultar ficha técnica para ajuste específicos por efectos adversos.

  Ceritinib se elimina principalmente por hígado modificándose las dosis en el caso de insuficiencia hepática grave, reduciéndose la dosis de ceritinib aproximadamente un tercio, administrándose la dosis más próxima a múltiplo de 150 mg. En caso de insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario el ajuste de dosis.

  En caso de insuficiencia renal leve o moderada no se requiere ajuste de dosis en caso pues la eliminación por el riñón es prácticamente insignificante, si insuficiencia renal grave se debe tener precaución con su empleo.
- EFECTOS ADVERSOS FRECUENTES: Anemia, fatiga, disminución del apetito y peso, diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal, alteraciones esofágicas, elevación enzimas hepáticas, erupción cutánea, insuficiencia renal.
- INTERACCIONES: Ceritinib es un sustrato de CYP3A por lo que el uso concomitante junto a inhibidores de este enzima deberá hacerse con precaución. En el caso de inductores potentes de CYP3A se origina una disminución de las concentraciones plasmáticas de ceritinib por lo que se debe evitar su uso concomitante.

  Ceritinib es sustrato de gP-p por lo que en el empleo junto a inhibidores o inductores potentes de gP-p debe evitarse.

  Ceritinib es un inhibidor potente de CYP3A4 por lo que deben evitarse el uso conjunto de sustratos de este citocromo, en caso de no poder evitarse su uso se debe considerar reducir la dosis de estos sustratos. Es inhibidor débil de CYP2C9 por lo que sustratos como fenitoína y warfarina deben evitarse su uso concomitante, en caso de no poder evitarse debe realizarse un seguimiento estricto de dichos fármacos. También a CYP2A6 y CYP2E1, por lo que sustratos de estas enzimas deben monitorizarse para reacciones adversas.

  Ceritinib puede producir una prolongación del intervalo QT por interacción con fármacos antiarrítmicos o aumentar la posibilidad de ello si se administran junto a otros fármacos que ya la provoquen.

  La administración conjunta con fármacos que alteren el pH gástrico como reductores de ácido (inhibidores bomba protones, antagonistas del receptor H2, antiácidos) disminuye la solubilidad y por tanto la biodisponibilidad de ceritinib

    - Otros fármacos en diferente fase de desarrollo e introducción son brigatinib, lorlatinib, larotrectinib o entrectinib.

C) Tratamiento BRAF-mutado

- En el SNS no hay financiado hasta la fecha ningún fármaco si bien la combinación de dabrafenib + trametinib posee la indicación en tumores con mutación de BRAF.

8. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO

ENFERMEDAD LOCALIZADA (5), (36)

- El tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia es el indicado. Sin embargo, no se ha determinado el régimen óptimo de integración.
- Pacientes candidatos a tratamientos de QT-RT concurrente son pacientes con:
  - PS 0-1
  - Edad < 80 años
  - Sin gran volumen tumoral (V20 <35%)
  - Pruebas funcionales adecuadas (FEVI > 1 litro, $PaO_2 \geq 60$ mmHg, $PaCO_2 < 45$ mmHg)
- La quimioterapia de elección es la combinación de cisplatino más etopósido (4-6 ciclos). En pacientes en los que cisplatino esté contraindicado puede sustituirse por carboplatino más etopósido.
- Otras alternativas son doxorubicina-ciclofosfamida-etopósido (ACE) y doxorubicina-vincristina-ciclofosfamida.

ENFERMEDAD EXTENDIDA

- En este contexto la quimioterapia es el tratamiento de elección. El esquema preferente en primera línea es la combinación de cisplatino más etopósido o alternativamente carboplatino más etopósido y ACE.
- Recientemente se ha aprobado la utilización de inmunoterapia asociada a la combinación de platino-etopósido, concretamente atezolizumab-carboplatino-etopósido.
- En pacientes con respuesta a quimioterapia sistémica la radioterapia craneal profiláctica reduce la aparición de metástasis cerebrales sintomáticas y también la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.
- El tratamiento en caso de recidiva pasa por usar el mismo régimen que en primera línea si el intervalo libre de enfermedad > 6 meses.
- En caso de recidiva refractaria los esquemas utilizados son topotecan, irinotecan, paclitaxel, gemcitabina.

TABLA 7:

Esquemas quimioterapia en CPM (5)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	PERIODICIDAD
Cisplatino + Etopósido	Cisplatino	75 mg/m^2	IV	1	C/ 21 días
	Etopósido **	100 mg/m^2	IV	1-3	4-6 ciclos
	TOXICIDAD: Náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, nefrotoxicidad, anormalidades electrolitos, ototoxicidad, mielosupresión con o sin infección o hemorragia, fatiga, reacciones hipersensibilidad, tromboembolismo, neumonitis síndrome hemolítico urémico, rash				
Carboplatino + Etopósido	Carboplatino *	5 AUC	IV	1	C/ 21 días
	Etopósido **	100 mg/m^2	IV	1-3	4-6 ciclos
	TOXICIDAD: Náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, nefrotoxicidad, anormalidades electrolitos, mielosupresión, fatiga, reacciones hipersensibilidad, tromboembolismo, neumonitis síndrome hemolítico urémico, rash				
Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina (CAV)	Ciclofosfamida	1000 mg/m^2	IV	1	C/ 21 días 6 ciclos
	Doxorubicina	50 mg/m^2	IV	1	
	Vincristina	1,4 mg/m^2 (máx 2 m)	IV	1	
	TOXICIDAD: Náuseas y vómitos, elevación enzimas hepáticas, constipación, diarrea, mucositis, anorexia, pérdida de peso, pancreatitis, cardiotoxicidad, prolongación intervalo QT, neuropatía sensorial, mielosupresión con o sin infección o hemorragia, fatiga, reacciones hipersensibilidad, tromboembolismo, neumonitis, síndrome hemolítico urémico, rash				
Topotecan (37), (38) (IV u ORAL)	Topotecan	1,5 mg/m^2	IV	1-5	C/21 días
	Topotecan	2,3 mg/m^2	ORAL	1-5	
	TOXICIDAD: Mielosupresión con o sin infección o hemorragia, diarrea, constipación, mucositis, náuseas y vómitos, disnea y tos, rash, cefalea, fatiga, hipersensibilidad, obstrucción gastrointestinal, neumonitis, elevación enzimas hepáticas.				
Cisplatino + Irinotecan (39)	Cisplatino ***	30 mg/m^2	IV	1 y 8	4 ciclos C/ 21 días
	Irinotecan #	50-65 mg/m^2	IV	1 y 8	
	Mielosupresión con o sin infección, diarrea, mucositis, náuseas y vómitos, disnea, rash, fatiga, deshidratación, anorexia, astenia.				

* Ajustar dosis de carboplatino usando la fórmula de Calvert

** En caso necesario puede usarse etopósido oral a dosis de 200 mg/m^2, en pacientes mayores mayor riesgo de toxicidad.

*** Puede usarse Carboplatino a 5 AUC

Puede administrarse días 1,8, 15 en cuyo caso el régimen se administraría C/28 días

También tiene indicación autorizada la combinación de inmunoterapia y quimioterapia (atezolizumab junto con la combinación de carboplatino-etopósido).

9. TRATAMIENTO DEL MESOTELIOMA PLEURAL

Mesotelioma es una entidad poco frecuente que se origina en las células mesenquimales que recubren la pleura (MPM), más raramente puede proceder del pericardio, peritoneo abdominal o la túnica vaginal o testicular (40).

La exposición al amianto o asbesto está relacionada en más de un 80% de los casos con la aparición de la enfermedad, siendo en la mayoría de los casos de presentación en fase avanzada de la misma. Desde 2002 está prohibida la comercialización del asbesto esperándose un pico de la enfermedad entre los años 2010-2030 pues el periodo de latencia entre la exposición y el desarrollo de la enfermedad es prolongado.

La clínica inicial más habitual es disnea, dolor torácico siendo la alteración más frecuente el derrame pleural. En fases avanzadas pueden aparecer síntomas como astenia, anorexia, pérdida de peso. Otras alteraciones menos frecuentes son distensión, dolor abdominal, síndrome vena cava superior, taponamiento cardiaco e incluso compresión medular. El hallazgo radiológico más habitual es el engrosamiento pleural.

La técnica óptima diagnóstica es la biopsia pleural guiada por toracoscopia si bien se puede obtener un diagnóstico de certeza a partir de la citología del líquido pleural hasta en el 80% de los casos. La alteración molecular más común encontrada en MPM es la deleción de gen localizado en el brazo corto del cromosoma 9 (del 9p21).

MPM es una enfermedad de corta supervivencia, ofreciendo las alternativas terapéuticas existentes sólo una mejoría sintomática. Las opciones de tratamiento se harán individualmente utilizando cirugía, radioterapia (es un tumor radiosensible) y/o quimioterapia.

TABLA 8:

Esquemas quimioterapia mesotelioma pleural maligno (41)

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	VÍA	DÍAS	PERIODICIDAD
Cisplatino + Pemetrexed (42)	Cisplatino	75 mg/m^2	IV	1	C/ 21 días
	Pemetrexed	500 mg/m^2	IV	1	
	TOXICIDAD: Náuseas y vómitos, mielosupresión con o sin infección, fatiga, diarrea, mucositis, anorexia, neurotoxicidad, ototoxicidad, nefrotoxicidad, rash, tromboembolismo.				
Pemetrexed	Pemetrexed	500 mg/m^2	IV	1	C/ 21 días
	TOXICIDAD: Náuseas y vómitos, mielosupresión con o sin infección, fatiga, diarrea, mucositis, anorexia, nefrotoxicidad, rash, tromboembolismo				

FICHA
FÁRMACO
1

CISPLATINO
+
VINORELBINA

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Cáncer de pulmón no microcítico

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: Existen varios protocolos que contienen la combinación de cisplatino y vinorelbina para el cáncer de pulmón. Lo más frecuente es usar cisplatino 75 – 100 mg/m^2 día 1 + vinorelbina 25 - 30 mg/m^2 días 1 y 8. Este esquema se repite cada 3 semanas. O bien cisplatino 80 mg/m^2 D1 y D22 + vinorelbina 15 mg/m^2 D1, D8, D22 y D29 concomitante con radioterapia. Número de ciclos entre 2 y 6 o hasta progresión o toxicidad importante, según sea adyuvancia o tratamiento paliativo.
- En algunos casos, la vinorelbina del día 8 se administra por vía oral para evitar acudir a hospital de día. En ese caso la dosis de vinorelbina sería 60 mg/m^2 vía oral, ajustando a las presentaciones disponibles.
- AJUSTES DE DOSIS: En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.
  - Insuficiencia renal: ClCr 10 – 50 ml/min administrar 75% de la dosis de cisplatino, ClCr <10 ml/min administrar 50% de la dosis o plantear alternativa terapéutica. Hemodiálisis: es parcialmente eliminado en la diálisis, administrar 50% post HD de cisplatino.
  - Insuficiencia hepática: se recomienda reducir la dosis de vinorelbina a 20 mg/m^2 y supervisión estrecha.
- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Electrolitos en suero.
  - Comorbilidades.

ADMINISTRACIÓN:

- Cisplatino:
  - Administrar mediante perfusión intravenosa entre 30 min y 2 horas. Debe mantenerse una hidratación suficiente de 2 a 12 horas antes de la administración y hasta un mínimo de 6 horas después de la administración de cisplatino. La hidratación es necesaria para provocar suficiente diuresis durante y después del tratamiento con cisplatino. Se realiza por perfusión intravenosa de una de las siguientes soluciones:
  - Hidratación antes del tratamiento con cisplatino: Perfusión intravenosa de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas, con una cantidad total de al menos 1 l. Hidratación después de terminar la administración de cisplatino: Perfusión intravenosa de otros 2 litros a una velocidad de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas. Puede ser necesaria una diuresis forzada en caso de que el volumen de orina eliminado sea inferior a 100-200 ml/hora después de la hidratación.
  - Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio, la solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.
- Vinorelbina: se puede administrar por perfusión en bolo lento (6-10 minutos) después de diluirse en SSF o G5%. La administración debe ir seguida siempre por al menos 250 ml de solución isotónica para lavar la vena.
- Protocolo altamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
  - Interacciones:
  - Sustancias nefrotóxicas, ototóxicas.
  - Vacunas atenuadas.
  - Fenitoína (cisplatino puede reducir la concentración del antiepiléptico).
  - Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger las manos y pies de las temperaturas extremas, utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
NÁUSEAS Y VÓMITOS, ANOREXIA, CAMBIO EN LOS SABORES	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
NEFROTOXICIDAD	• Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
ALOPECIA, PIGMENTACIÓN	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello.
HIPERTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar al médico.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
REACCIONES EN EL LUGAR DE INYECCIÓN	• Pueden incluir eritema, ardor, decoloración de las venas y flebitis local. • Avise al profesional sanitario si nota molestia en el lugar de la inyección.

PRECAUCIONES:

- Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. Una diuresis de 100 ml/hora o superior tenderá a minimizar la nefrotoxicidad del cisplatino. Esto puede conseguirse mediante hidratación previa con 2 litros de una solución intravenosa adecuada (Solución de cloruro de sodio al 0,9%; Mezcla de solución de cloruro de sodio al 0,9% y solución de glucosa al 5% (1:1)) y una hidratación posterior al cisplatino similar (se recomienda 2.500 ml/m2/24 horas).

- Si la hidratación intensa es insuficiente para mantener una diuresis suficiente, podrá administrarse un diurético osmótico (Ej. Administrar 37,5 g de manitol como solución al 10% (375 ml de solución de manitol al 10%), o mediante administración de un diurético si la función renal es normal. La administración de manitol o un diurético es necesaria también cuando la dosis de cisplatino administrada es superior a 60 mg/m^2 de superficie corporal.). La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.
- Ototoxicidad y neuropatía periférica: debe hacerse una exploración minuciosa.
- Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente, con deshidratación (se requiere hidratación antes y después de la administración para prevenir una disfunción renal grave), con mielosupresión, con deterioro auditivo preexistente, con neuropatía causada por cisplatino, en período de lactancia, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, en combinación con fenitoína en uso profiláctico.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Pueden producirse extravasaciones, avise inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de la inyección.
- Recomendar al paciente que beba grandes cantidades de líquidos en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino para asegurar una diuresis suficiente. Es importante mantener una buena hidratación antes, durante y tras la administración del tratamiento.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
2

CARBOPLATINO
+
VINORELBINA

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Cáncer de pulmón no microcítico

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: El esquema más frecuente es usar carboplatino para un AUC de 5 (calculado mediante la fórmula de Calvert: Dosis (mg) = objetivo AUC (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25]) día 1 + vinorelbina 25 mg/m^2 días 1 y 8. Este esquema se repite cada 3 semanas.
- En algunos casos, la vinorelbina del día 8 de cada ciclo se administra por vía oral para evitar acudir a hospital de día. En ese caso la dosis de vinorelbina sería 60 mg/m^2 vía oral, ajustando a las presentaciones disponibles.
- AJUSTES DE DOSIS: En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.
  - Insuficiencia renal: La dosis de carboplatino se calcula mediante fórmula de Calvert que tiene en cuenta la función renal. Vinorelbina no requiere ajuste. Hemodiálisis: es parcialmente eliminado en la diálisis, administrar 50% post HD de carboplatino.
  - Insuficiencia hepática: se recomienda reducir la dosis de vinorelbina a 20 mg/m^2 y supervisión estrecha.
- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Electrolitos en suero.
  - Comorbilidades.

ADMINISTRACIÓN:

- Carboplatino: Administrar mediante perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos. Protocolo moderadamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

- Vinorelbina: se puede administrar por perfusión en bolo lento (6-10 minutos) después de diluirse en SSF o G5%. La administración debe ir seguida siempre por al menos 250 ml de solución isotónica para lavar la vena.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

- INTERACCIONES:
  - Sustancias nefrotóxicas, ototóxicas.
  - Vacunas atenuadas.
  - Fenitoína.
  - Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger las manos y pies de las temperaturas extremas, utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
NÁUSEAS Y VÓMITOS, ANOREXIA, CAMBIO EN LOS SABORES	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
ALOPECIA, PIGMENTACIÓN	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello. • Protección solar.
HIPERTENSIÓN/HIPOTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar al médico.
ESTREÑIMIENTO, DOLOR ABDOMINAL	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).

DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

PRECAUCIONES:

- Evite embarazo o lactancia mientras dure el tratamiento y hasta 3 meses después.

  Esquema contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente (a menos que los beneficios superen los riesgos), tumores sangrantes, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Pueden producirse extravasaciones, avise inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de la inyección.
- Es importante mantener una buena hidratación antes, durante y tras el tratamiento.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
3

PEMBROLIZUMAB MONOTERAPIA

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación.
    - Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS, por sus siglas en inglés) ≥50% sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.
    - Tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una TPS ≥1% y que hayan recibido al menos un tratamiento de quimioterapia previo. Los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK deben haber recibido también terapia dirigida antes de pembrolizumab.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: -En primera línea de CPNM en monoterapia 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. La ficha técnica sólo recoge la dosificación fija de Pembrolizumab, sin embargo, en CPNM previamente tratado el ensayo KEYNOTE-010 se realizó usando como dosis 2mg/kg y 10 mg/kg, siendo finalmente aceptada como dosis en este tipo de indicación la de 2 mg/kg. La dosis fija no ha mostrado superioridad en esta indicación frente a la dosis por peso.
- AJUSTES DE DOSIS: Pembrolizumab no requiere ajuste de dosis. En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis, colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas, etc) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
- REVISAR:
    - Valor de Expresión PD-L1.
    - Hemograma.
    - Bioquímica con glucemia y electrolitos (potasio, sodio).
    - Función renal.
    - Función hepática.
    - Función tiroidea.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar como infusión intravenosa durante 30 minutos con un filtro de 0,2 a 5 µm de baja unión a proteínas.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con pembrolizumab pueden utilizarse.
  - Puede tomar paracetamol para dolores y molestias leves, pregunta la dosis apropiada en su caso a su equipo de atención de salud.
  - Ibuprofeno, naproxeno, ácido acetil salicílico, incluidas dosis bajas para afecciones cardiacas, pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
PÉRDIDA APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas frecuentes y pequeñas durante todo el día.
IRRITACIÓN PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Use productos hidratantes sin perfume. • Proteja su piel del frio y sol. • Use protección solar con protección UVA y UVB con factor protección al menos 30.
NÁUSEAS, VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.

ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
FIEBRE	• En caso de fiebre >38ºC, acudir a urgencias.
DOLOR EN EL PECHO, DIFICULTAD RESPIRATORIA	• Acudir a Urgencias.

CUALQUIER OTRO SÍNTOMA: COLORACIÓN AMARILLA PIEL, DOLOR EN LA PARTE DERECHA ESTÓMAGO, ORINA OSCURA O CAMBIO DE COLOR, SANGRADO O MORATONES, PALPITACIONES, SUDORACIÓN, DOLOR MUSCULAR, RONQUERA, ESTREÑIMIENTO, ETC

Consultar con su médico o farmacéutico

PRECAUCIONES:

- Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- Los pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Educación antitabáquica.
- Mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces al menos hasta los 4 meses siguientes a la última dosis de pembrolizumab.

ADHERENCIA:

- Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.
- Valorar el grado Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

FICHA
FÁRMACO
4

PEMBROLIZUMAB
+
CISPLATINO
+
PEMETREXED

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico, en ausencia de mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

    * En España actualmente este esquema se encuentra financiado para los pacientes que cumplan la condición:

      Niveles de expresión de PD-L1 < 50%, negativos o no posible de realizar.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Pembrolizumab: 200 mg cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable o 35 ciclos máximo.
  - Cisplatino: 75 mg/m^2 cada 3 semanas, hasta completar 4 ciclos.
  - Pemetrexed: 500 mg/m^2 cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Pembrolizumab no requiere ajuste de dosis. En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis, colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas, etc.) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
  - Cisplatino.
    - Insuficiencia renal:
      - ClCr 45-59 ml/min: reducir la dosis inicial en un 25%.
      - ClCr < 45 ml/min: considerar cambio a carboplatino.
    - Toxicidad hematológica: retrasar la administración una semana o hasta que los recuentos de neutrófilos y plaquetas hayan recuperado valores normales.
  - Pemetrexed.
    - Toxicidad hematológica: igual que cisplatino.

    - No hematológica: si grado ≥ 3 retrasar la administración hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que presentaba el paciente antes de iniciar el tratamiento.
    - Toxicidad neurológica: interrumpir definitivamente el tratamiento si aparece toxicidad de grado 3 o 4.
    - No recomendado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min.
  - Para cisplatino y pemetrexed las dosis deben ajustarse una vez recuperada la toxicidad. Ver ficha de esquema cisplatino+pemetrexed.
- REVISAR:
  - Valor de expresión de PD-L1.
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Función tiroidea.
  - Bioquímica con glucemia y electrolitos en suero (potasio, sodio).
  - El uso de cisplatino está contraindicado en pacientes con deterioro auditivo preexistente.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar la infusión de pembrolizumab en primer lugar, durante 30 minutos con un filtro de 0,2 a 5 µm de baja unión a proteínas.
- Pemetrexed se administra en perfusión intravenosa durante 10 minutos.
- La perfusión de cisplatino se administra durante dos horas, aproximadamente 30 minutos después de completar la infusión de pemetrexed. Para más información ver ficha Cisplatino+Pemetrexed.
- Protocolo con potencial emetógeno elevado cuando se administre cisplatino, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

- INTERACCIONES:
  - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de reacciones adversas inmuno-relacionadas con pembrolizumab pueden utilizarse.
  - Si para profilaxis antiemética es preciso usar corticosteroides usar a dosis más bajas y menos días posibles.
  - Sustancias nefrotóxicas y ototóxicas.
  - Ajustar la dosis de fármacos implicados en la reducción del ácido úrico ya que cisplatino produce un aumento de este último.
  - Los agentes quelantes pueden disminuir la efectividad de cisplatino.
  - La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada y en general vacunas vivas atenuadas.
  - El uso simultáneo de antihistamínicos puede enmascarar los síntomas de ototoxicidad.
  - Las concentraciones séricas de anticonvulsivos pueden permanecer a niveles subterapéuticos durante el tratamiento con cisplatino.
  - Los AINES y los fármacos que se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
PÉRDIDA DE APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
NÁUSEAS O VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.

DISGEUSIA	• Beber abundante agua (2-3 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
IRRITACIÓN DE LA PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
ALOPECIA	• Usar un champú suave y peine blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
EPI/NEUMONITIS	• Consultar al médico, monitorizar estrechamente.
ALTERACIÓN FUNCIÓN RENAL Y/O HEPÁTICA	• Seguimiento analítico estrecho.

PRECAUCIONES:

- Medicación complementaria a pemetrexed:
  - Ácido fólico 5 mg diarios comenzando 1-2 semanas antes del inicio de pemetrexed y continuar hasta 3 semanas después de haber recibido el último ciclo de éste.
  - Hidroxicobalamina (vitamina B_{12}) 1 mg intramuscular cada 3 meses comenzando 1-2 semanas antes del primer ciclo de pemetrexed.
  - Dexametasona 4 mg vía oral dos veces al día (o dosis equivalente de otro corticosteroide) , el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed.
- Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada deben evitar tomar AINES en los días previos, el mismo día y días posteriores a la administración de pemetrexed.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino.
- Pueden producirse extravasaciones, explicar que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

FICHA
FÁRMACO
5

PEMBROLIZUMAB
+
CARBOPLATINO
+
PEMETREXED

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad, adultos en los que el uso de cisplatino esté contraindicado.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
  - Indicación:
    - Tratamiento de primera línea de CPNM no escamoso metastásico, en ausencia de mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK.

  * *En España actualmente este esquema se encuentra financiado para los pacientes que cumplan la condición:*

  Niveles de expresión de PD-L1 < 50%, negativos o no posible de realizar.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Pembrolizumab: 200 mg cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable o 35 ciclos máximo.
  - Carboplatino: se calcula según la fórmula de Calvert que tiene en cuenta la función renal del paciente y el AUC diana que en este caso suele estar entre 5-6.
  - Dosis carboplatino (mg)= AUC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25]
  - Se administra el día 1 de cada ciclo hasta completar 4 ciclos.
  - Pemetrexed: 500 mg/m^2 cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Pembrolizumab no requiere ajuste de dosis. En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis, colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas, etc.) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
  - Carboplatino: el cálculo inicial de la dosis de carboplatino ya se basa en la función renal del paciente. En pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o inferiores, no existen datos suficientes para recomendar el tratamiento con carboplatino.

    En caso de toxicidad hematológica, no se debe continuar la administración hasta que los recuentos de neutrófilos y plaquetas hayan recuperado valores normales.
  - Pemetrexed
    - Toxicidad hematológica: igual que carboplatino.

        - No hematológica: si grado ≥ 3 retrasar la administración hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que presentaba el paciente antes de iniciar el tratamiento.
        - Toxicidad neurológica: interrumpir definitivamente el tratamiento si aparece toxicidad de grado 3 o 4.
        - No recomendado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min.
    - Una vez recuperada la toxicidad, la dosis de pemetrexed debe ajustarse. Ver ficha pemetrexed.
- REVISAR:
    - Valor de expresión de PD-L1.
    - Hemograma.
    - Función renal.
    - Función hepática.
    - Función tiroidea.
    - El uso de carboplatino está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave preexistente.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar la infusión de pembrolizumab en primer lugar, durante 30 minutos con un filtro de 0,2 a 5 µm de baja unión a proteínas.
- Pemetrexed se administra en perfusión intravenosa durante 10 minutos.
- La perfusión de carboplatino se administra durante 15-60 minutos, aproximadamente 30 minutos después de completar la infusión de pemetrexed.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Protocolo con potencial emetógeno moderado cuando se administre carboplatino, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
    - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de reacciones adversas inmuno-relacionadas con pembrolizumab pueden utilizarse.

- Si para profilaxis antiemética es preciso usar corticosteroides usar a dosis más bajas y menos días posibles.
- Sustancias nefrotóxicas y ototóxicas (aminoglucósidos, diuréticos del ASA…).
- La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada y en general vacunas vivas atenuadas.
- Fenitoína: su uso concomitante con carboplatino está contraindicado ya que éste último puede reducir su absorción digestiva.
- Los AINES y los fármacos que se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
PÉRDIDA DE APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
NÁUSEAS O VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
DISGEUSIA	• Beber abundante agua (2-3 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
IRRITACIÓN DE LA PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
ALOPECIA	• Usar un champú suave y peine blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello.

MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
EPI/NEUMONITIS	• Consultar al médico, monitorizar estrechamente.
ALTERACIÓN FUNCIÓN RENAL Y/O HEPÁTICA	• Seguimiento analítico estrecho.

PRECAUCIONES:

- Medicación complementaria a pemetrexed:
  - Ácido fólico 5 mg diarios comenzando 1-2 semanas antes del inicio de pemetrexed y continuar hasta 3 semanas después de haber recibido el último ciclo de éste.
  - Hidroxicobalamina (vitamina B12) 1 mg intramuscular cada 3 meses comenzando 1-2 semanas antes del primer ciclo de pemetrexed.
  - Dexametasona 4 mg vía oral dos veces al día (o dosis equivalente de otro corticosteroide), el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed.
- Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada deben evitar tomar AINES en los días previos, el mismo día y días posteriores a la administración de pemetrexed.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- Pueden producirse extravasaciones, explicar que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

FICHA
FÁRMACO
6

ATEZOLIZUMAB
+
BEVACIZUMAB
+
CARBOPLATINO
+
PACLITAXEL

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico no escamoso de células no pequeñas (CPNM). En pacientes con CPNM con mutación EGFR o ALK-positivo, está indicado solo después del fracaso de las terapias dirigidas apropiadas.

    ** En España, los pacientes deben cumplir los siguientes requisitos para su financiación:*
    - Expresión de PD-L1 < 50%, negativa o no posible de determinar.
    - Ausencia de mutaciones tumorales positivas para EGFR o ALK.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Atezolizumab: 1200 mg cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
  - Bevacizumab: 15 mg/kg cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
  - Carboplatino: se calcula según la fórmula de Calvert que tiene en cuenta la función renal del paciente y el AUC diana que en este caso es de 6.

    Dosis carboplatino (mg)= AUC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25]

    Se administra el día 1 de cada ciclo hasta completar 4 ciclos.
  - Paclitaxel: 200 mg/m^2 cada 3 semanas hasta completar 4 ciclos.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Atezolizumab no requiere ajuste de dosis. En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis, colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas, etc.) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
  - Bevacizumab: no se recomienda la reducción de dosis en caso de aparecer reacciones adversas. Si es necesario, se interrumpirá el tratamiento o se omitirá una dosis. El tratamiento se interrumpirá definitivamente en caso de:

        - Perforación gastrointestinal.
        - Desarrollo de fístulas de grado 4.
        - Heridas por cualquier causa, ya que bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.
        - Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo.
        - Desarrollo de proteinuria de grado 4.
        - Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
        - Hemorragia grado 3-4.
    - Carboplatino: el cálculo inicial de la dosis de carboplatino ya se basa en la función renal del paciente. En pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o inferiores, no existen datos suficientes para recomendar el tratamiento con carboplatino.

      En caso de toxicidad hematológica, retrasar la administración hasta que los recuentos de neutrófilos, leucocitos y plaquetas hayan recuperado valores normales. Si se producen episodios sucesivos de toxicidad hematológica, reducir la dosis un 20%.
    - Paclitaxel:
        - Toxicidad hematológica: igual que carboplatino.
        - Toxicidad no hematológica: en caso de reacciones adversas de grado ≥ 3, suspender el tratamiento hasta recuperación a grado ≤ 1. Reanudar el tratamiento con una reducción del 20-25% de la dosis inicial.

- REVISAR:
    - Niveles de expresión de PD-L1.
    - Hemograma.
    - Función renal.
    - Función hepática.
    - Función tiroidea.
    - Bioquímica con glucemia y electrolitos en suero (potasio, sodio).
    - Tensión arterial.
    - Proteinuria.

ADMINISTRACIÓN:

- Atezolizumab se administra en perfusión intravenosa durante 60 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada las siguientes pueden administrarse en 30 minutos. La utilización de un filtro de 0,22 µm de baja unión a proteínas es opcional.

- Bevacizumab se administra en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada la segunda puede administrarse en 60 minutos y si ésta es también tolerada, la tercera y posteriores pueden administrarse en 30 minutos.
- La perfusión de paclitaxel se administra antes que carboplatino, durante 180 minutos y a través de un filtro de 0,22µm.
- Premedicar con antihistamínico H1 y H2 y corticoides para prevenir las reacciones de hipersensibilidad en la infusión de paclitaxel.
- La perfusión de carboplatino se administra durante 15-60 minutos.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Protocolo con potencial emetógeno moderado cuando se administre carboplatino, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de reacciones adversas inmuno-relacionadas con atezolizumab pueden utilizarse.
  - Si para profilaxis antiemética es preciso usar corticosteroides usar a dosis más bajas y menos días posibles.
  - Sustancias nefrotóxicas y ototóxicas (aminoglucósidos, diuréticos del ASA…).
  - La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada y en general, vacunas vivas atenuadas.
  - Fenitoína: su uso concomitante con carboplatino está contraindicado ya que éste último puede reducir su absorción digestiva.
  - Evitar inductores/inhibidores de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450 cuando se administre paclitaxel.

EFECTOS ADVERSOS:

Siguiente página.

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día)
PÉRDIDA DE APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día
DIARREA	• Hidratación adecuada • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano) • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico
NÁUSEAS O VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día • Ejercicio suave diario (andar) • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición
DISGEUSIA	• Beber abundante agua (2-3 litros al día) • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias • Comer los alimentos fríos o templados
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo
IRRITACIÓN DE LA PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Usar productos hidratantes sin perfume • Proteger la piel del frío y del sol • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando • Cepillar los dientes tras cada comida • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos
HIPERTENSIÓN O HIPOTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente • Dieta sin sal ni cafeína • Consultar a su médico
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCI-TOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño • Cuidar la piel y la boca • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C
DOLOR EN EL PECHO, DIFICULTAD RESPIRATORIA	• Acudir a urgencias
ALTERACIÓN FUNCIÓN RENAL Y/O HEPÁTICA	• Seguimiento analítico estrecho

CUALQUIER OTRO SÍNTOMA: COLORACIÓN AMARILLA PIEL, DOLOR EN LA PARTE DERECHA ESTÓMAGO, ORINA OSCURA O CAMBIO DE COLOR, SANGRADO O MORATONES PALPITACIONES, SUDORACIÓN, DOLOR MUSCULAR, RONQUERA, ESTREÑIMIENTO, ETC

Consultar con su médico o farmacéutico

PRECAUCIONES:

- Paclitaxel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al aceite de ricino polioxietilado.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos.
- Ver Ficha bevacizumab+paclitaxel+ carboplatino.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- Pueden producirse extravasaciones, explicar que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

FICHA
FÁRMACO
7

BEVACIZUMAB
+
CARBOPLATINO
+
PACLITAXEL

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón metastásico no escamoso de células no pequeñas (CPNM).

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Bevacizumab: 15 mg/kg cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.
  - Carboplatino: se calcula según la fórmula de Calvert que tiene en cuenta la función renal del paciente y el AUC diana que en este caso es de 6.

    Dosis carboplatino (mg)= AUC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25]

    Se administra el día 1 de cada ciclo hasta completar 4 ciclos.
  - Paclitaxel: 175-200 mg/m^2 cada 3 semanas hasta completar 4 ciclos.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Bevacizumab: no se recomienda la reducción de dosis en caso de aparecer reacciones adversas. Si es necesario, se interrumpirá el tratamiento o se omitirá una dosis. El tratamiento se interrumpirá definitivamente en caso de:
    - Perforación gastrointestinal.
    - Desarrollo de fístulas de grado 4.
    - Heridas por cualquier causa, ya que bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.
    - Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo.
    - Desarrollo de proteinuria de grado 4.
    - Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
    - Hemorragia grado 3-4.
  - Carboplatino: el cálculo inicial de la dosis de carboplatino ya se basa en la función renal del paciente. En pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o inferiores, no existen datos suficientes para recomendar el tratamiento con carboplatino.

En caso de toxicidad hematológica, retrasar la administración hasta que los recuentos de neutrófilos, leucocitos y plaquetas hayan recuperado valores normales. Si se producen episodios sucesivos de toxicidad hematológica, reducir la dosis un 20%.

- Paclitaxel:
  - Toxicidad hematológica: igual que carboplatino.
  - Toxicidad no hematológica: en caso de reacciones adversas de grado ≥ 3, suspender el tratamiento hasta recuperación a grado ≤ 1. Reanudar el tratamiento con una reducción del 20-25% de la dosis inicial.

- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Tensión arterial.
  - Proteinuria.

ADMINISTRACIÓN:

- Bevacizumab se administra en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada la segunda puede administrarse en 60 minutos y si ésta es también tolerada, la tercera y posteriores pueden administrarse en 30 minutos.
- La perfusión de paclitaxel se administra antes que carboplatino, durante 180 minutos y a través de un filtro de 0,22µm.
- Premedicar con antihistamínico H1 y H2 y corticoides para prevenir las reacciones de hipersensibilidad en la infusión de paclitaxel.
- La perfusión de carboplatino se administra durante 15-60 minutos.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Protocolo con potencial emetógeno moderado cuando se administre carboplatino, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

- INTERACCIONES:
  - Sustancias nefrotóxicas y ototóxicas (aminoglucósidos, diuréticos del ASA…).
  - La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada y en general, vacunas vivas atenuadas.
  - Fenitoína: su uso concomitante con carboplatino está contraindicado ya que éste último puede reducir su absorción digestiva.
  - Evitar inductores/inhibidores de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450 cuando se administre paclitaxel.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
PÉRDIDA DE APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
NÁUSEAS O VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
DISGEUSIA	• Beber abundante agua (2-3 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
IRRITACIÓN DE LA PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

HIPERTENSIÓN O HIPOTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar a su médico.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
ALTERACIÓN FUNCIÓN RENAL Y/O HEPÁTICA	• Seguimiento analítico estrecho.

CUALQUIER OTRO SÍNTOMA: DOLOR DE ESTÓMAGO, ORINA OSCURA O CAMBIO DE COLOR, ESPUTOS CON SANGRE, MORATONES O SANGRADO, DOLORES MUSCULARES, ETC

Consultar con su médico o farmacéutico

PRECAUCIONES:

- Paclitaxel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al aceite de ricino polioxietilado.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- Pueden producirse extravasaciones, explicar que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

FICHA
FÁRMACO

8

CISPLATINO
+
PEMETREXED

PACIENTE:

- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.
  - Pemetrexed en combinación con cisplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 500 mg/m^2 de Pemetrexed día 1 + 75 mg/m^2 de Cisplatino día 1 cada ciclo de 21 días. Duración: 4-6 ciclos. Pemetrexed se administrará una vez pasada la fase de inducción hasta progresión o toxicidad inaceptable
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Pemetrexed: Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente:
    - Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) ≥1.500 células/mm^3 y recuento de plaquetas ≥100.000 células/mm^3.
    - El aclaramiento de creatinina debe ser ≥45ml/min.
    - La bilirrubina total debe ser ≤1,5 veces el límite superior de la normalidad.
    - La fosfatasa alcalina (FA), AST y ALT deben ser ≤ 3veces el límite superior de la normalidad.
  - Cisplatino: En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente. Se debe retrasar la repetición del tratamiento hasta que:
    - Creatinina sérica < 130 µmol/l rsp. 1,5 mg/dl.
    - Urea < 25 mg/dl.
    - Número de leucocitos > 4.000/µl resp. > 4,0 x 10^9/l.
    - Plaquetas > 100.000/µl resp. > 100 x 10^9/l.
    - Audiograma: resultados dentro de la normalidad.

- Ajuste de dosis al comienzo de cada ciclo:
- Toxicidad hematologica:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <500/mm3 y nadir de plaquetas ≥50.000/mm3	75% de la dosis previa de pemetrexed y cisplatino
Nadir de plaquetas <50.000/mm3 independientemente del recuento absoluto de neutrófilos	75% de la dosis previa de pemetrexed y cisplatino
Nadir de plaquetas <50.000/mm3 Con hemorragia, con independencia del recuento absoluto de neutrófilos	50% de la dosis previa de pemetrexed y cisplatino

- Toxicidad no hematológica:
    - Grado 3 o 4 (excepto mucositis): 75% de la dosis previa de ambos.
    - Mucositis grado 3 o 4: 50% de la dosis previa de pemetrexed y 100% de la de cisplatino.
- Neurotoxicidad:
    - Grado 2: 100% de la dosis previa de pemetrexed y 50% de la de cisplatino.
    - Grado 3 o 4: interrumpir el tratamiento.
- El tratamiento se debe suspender si el paciente presente toxicidad grado 3 o 4 hematológica o no hematológica tras dos reducciones de dosis.

- REVISAR:
    - Función renal.
    - Función hepática.
    - Función hematopoyética (numero de eritrocitos, leucocitos , plaquetas y granulocitos).
    - Electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio y magnesio).

ADMINISTRACIÓN:

- El pemetrexed se administra en perfusión intravenosa durante 10 min. Se debe administrar como premedicación:
    - Corticoides el día anterior,el mismo día y el día despues de administrar pemetrexed a una dosis equivalente a 4 mg de dexametasona via oral dos veces al día.
    - Diariamente ácido fólico oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos), por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed.
    - Vitamina B12 (1.000 microgramos) im en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos.

- El cisplatino debe administrarse en perfusión intravenosa durante un periodo de 2h. Mantener una hidratación adecuada según protocolo para provocar la suficiente diuresis durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h).
- Presenta alto poder emetógeno: utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Aluminio: cisplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
  - Medicamente nefrotoxicos (cefalosporinas, aminoglucosidos o anfotericina B), ototoxicos (aminoglucosidos) o antihipertensivos (furosemida, hidralazina, diazóxido, y propranolol)
  - Ifosfamida: aumento de la toxicidad renal y de la pérdida auditiva.
  - Alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona: ajustar dosis ya que cisplatino aumenta la conc. de ácido úrico sérico.
  - Vacunas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
  - Anticoagulantes orales: monitorizar INR
  - Agentes mielosupresores.
  - Agentes quelantes (penicilamina): disminuyen efectividad del cisplatino.
  - Fenitoina: cisplatino disminuye conc. de fenitoína.
  - Altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico: puede aumentar los efectos adversos de pemetrexed. En IR leve o moderada debe evitarse durante 2 dias antes (5 dias en caso de piroxicam o rofecoxib), durante y 2 dias después de la administacion de pemetrexed.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.

DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
HIPERURECEMIA	• Dieta pobre en purinas, reducir consumo de alcohol y bajar peso en caso de obesidad.
MUCOSITIS Y ESTOMATITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
ALOPECIA	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello. • Protección solar.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
NEUROPATIA PERIFÉRICA	• Proteger las manos y pies de las temperaturas extremas, utilizar ropa ancha y calzado cómodo.

PRECAUCIONES:

- Cisplatino y pemetrexed ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. El cisplatino y pemetrexed está contraindicado durante el período de embarazo y lactancia, salvo que sea claramente necesario.
- Insuficiencia de medula ósea.
- Las náuseas y los vómitos provocados por el cisplatino pueden ser intensos y precisan un tratamiento antiemético adecuado. Asimismo, deberá realizarse un control estricto respecto a la ototoxicidad, mielodepresión y reacciones anafilácticas.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento.
- Pueden producirse extravasaciones, avise inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de la inyección.
- Es importa mantener una buena hidratación antes, durante y después del tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto: efectos adversos, manejo, etc.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día, etc.

FICHA
FÁRMACO

9

CARBOPLATINO
+
PEMETREXED

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad/Comorbilidades: en pacientes no candidatos a cisplatino
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Pemetrexed en combinación con carboplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con mesotelioma pleural maligno no resecable que no han recibido quimioterapia previamente.
  - Pemetrexed en combinación con carboplatino, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan una histología predominantemente de célula escamosa.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 500 mg/m^2 de Pemetrexed día 1 + carboplatino AUC 5-6 (calculado mediante la fórmula de Calvert: Dosis (mg) = objetivo AUC (mg/ml x min) x [FG ml/min +25] día 1 cada ciclo de 21 dias. Duracion: 4-6 ciclos. Pemetrexed se administrará una vez pasada la fase de indución hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Pemetrexed: Antes del comienzo de cada ciclo de quimioterapia, es necesario que el paciente presente:
    - El aclaramiento de creatinina debe ser ≥45ml/min.
    - La bilirrubina total debe ser ≤1,5 veces el límite superior de la normalidad.
    - La fosfatasa alcalina (FA), AST y ALT deben ser ≤ 3veces el límite superior de la normalidad.
  - Carboplatino:
    - La fórmula de Calvert ya incluye ajuste según la función renal. No recomendado en pacientes con aclaramiento menor de 15 ml/min.
    - Reducción de 20-25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG 2 - 4 o Karnofsky inferior a 80).
  - Retrasar ciclo una semana si el recuento de neutrofilos es <1000/mm3 y nadir de plaquetas <75.000/mm3.

- Ajuste de dosis al comienzo de cada ciclo:
- Toxicidad hematologica:

Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) 10001500/mm3 y nadir de plaquetas 75.00099.000/mm3	75% de la dosis previa de pemetrexed y carboplatino
Recuento absoluto de neutrófilos (ANC) <500/mm3	75% de la dosis previa de pemetrexed y carboplatino
Nadir de plaquetas <50.000/mm3	50% de la dosis previa de pemtrexed y carboplatino

- Toxicidad no hematológica:
  - Grado 3 o 4 (excepto mucositis): 75% de la dosis previa en ambos fármacos.
  - Mucositis grado 3 o 4: 50% de la dosis previa en ambos fármacos.
- El tratamiento se debe suspender tras tres reducciones de dosis o si se suspende más de 21 dias.

- REVISAR:
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
  - Electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio y magnesio).

ADMINISTRACIÓN:

- Orden de administración:
  - Pemetrexed: IV en 10 min. Se debe administrar como premedicación:
    - corticoides el día anterior,el mismo día y el día despues de administrar pemetrexed a una dosis equivalente a 4 mg de dexametasona via oral dos veces al día.
    - diariamente ácido fólico oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos), por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed.
    - vitamina B12 (1.000 microgramos) im en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos.
  - Carboplatino: comenzar 30 minutos después del pemetrexed, administrar en 15-60 min.
- Protocolo moderadamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Aluminio: carboplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
  - Medicamente nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucosidos).
  - Vacunas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
  - Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
  - Agentes mielosupresores.
  - Inmunosupresores: inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
  - Fenitoina y fosfenitoina: carboplatino disminuye concentración. de fenitoína.
  - Altas dosis de AINEs o ácido acetilsalicílico: puede aumentar los efectos adversos de pemetrexed. En IR leve o moderada debe evitarse durante 2 días antes (5 días en caso de piroxicam o rofecoxib), durante y 2 días después de la administración de pemetrexed.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño • Cuidar la piel y la boca • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC
NÁUSEAS Y VÓMITOS, ANOREXIA	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
DIARREA	• Hidratación adecuada • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano) • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día • Ejercicio suave diario (andar) • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdidade audición

MUCOSITIS Y ESTOMATITIS	• Utilizar un cepillo dental blando • Cepillar los dientes tras cada comida • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos
ALOPECIA	• Usar un champú suave y un cepillo blando • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello • Protección solar
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día)
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger las manos y pies de las temperaturas extremas, • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.

PRECAUCIONES:

- Carboplatino y pemetrexed ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. El carboplatino y pemetrexed está contraindicado durante el período de embarazo y lactancia, salvo que sea claramente necesario.
- Insuficiencia de medula ósea.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento.
- Pueden producirse extravasaciones, avise inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de la inyección.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto: efectos adversos, manejo, etc.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día, etc.

FICHA
FÁRMACO
10

CISPLATINO
+
PACLITAXEL

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Tratamiento de cáncer de pulmón no microcítico como terapia de inducción, QT-RT concomitante.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Cisplatino: 75-80 mg/m2 cada 21 días.
  - Paclitaxel: 175-225 mg/m2.

    Concomitante con RT a dosis de 135 mg/m2.

    Un total de cuatro ciclos.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Cisplatino:
    - Insuficiencia renal: ajustar al aclaramiento de creatinina.
      - ClCr 45-59 ml/min: reducir la dosis 25%.
      - ClCr <45 ml/min: considerar cambio a carboplatino.
  - Paclitaxel: puede considerarse ajuste de dosis en paciente con insuficiencia hepática moderada/ severa.
  - Toxicidad hematológica: Retrasar el tratamiento si el recuento de neutrófilos es inferior 1.000/mm^3 o de plaquetas inferior a 100.000 mm^3. Reanudar tras recuperación con una reducción del 20%.
  - Toxicidad no hematológica grado ≥3, retrasar hasta normalizar parámetros y reanudar el tratamiento con una reducción del 20-25% de la dosis inicial.
- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Electrolitos en suero.

ADMINISTRACIÓN:

- La infusión de cisplatino se administra en 1-2 horas.
- La administración de cisplatino debe ir acompañada hidratación adecuada desde 1 hora antes de iniciar la infusión.
- La administración de paclitaxel debe ser antes que cisplatino. La administración de paclitaxel después de cisplatino disminuye en un 20% el aclaramiento de paclitaxel y se ha visto aumentado el riesgo de mielosupresión y neurotoxicidad.
- Paclitaxel se administra en infusión de 180 minutos y a través de un filtro de tamaño de poro de 0,22 micras.
- Premedicar con antihistamínico H1 y H2 y corticoides para prevenir las reacciones de hipersensibilidad en la infusión de paclitaxel.
- Protocolo con potencial emetógeno elevado. Se usará profilaxis antiemética con antagonistas del receptor NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - La administración concomitante de medicamentos nefrotóxicos (p.e. cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B o medios de contraste) u ototóxicos (p.e. aminoglucósidos) potenciarán los efectos tóxicos del cisplatino en estos órganos.
  - Los agentes quelantes como la penicilamina pueden disminuir la efectividad del cisplatino.
  - El cisplatino puede alterar las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos como son fenitoína y otros anticonvulsivantes, litio o anticoagulantes orales. Monitorizar los niveles plasmáticos.
  - Está contraindicado la administración de la vacuna de la fiebre amarilla.
  - Paclitaxel es metabolizado a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, sus concentraciones plasmática pueden modificarse si se administran simultáneamente con fármacos inductores o inhibidores de dichas isoenzimas.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD	• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. • En caso de ser graves requerirán la suspensión.
NEUROTOXICIDAD	• Proteger manos y pies de temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
OTOTOXICIDAD	• Consulte al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
HIPONATREMIA	• Seguimiento analítico.
ARRITMIA, BRADICARDIA, TAQUICARDIA	• Consulte al médico.
ALOPECIA	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello. • Protección solar.
ARTRALGIA, MIALGIAS	• Puede mejorar con la administración de paracetamol.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y/O HEPÁTICA	• Seguimiento analítico.
PIREXIA	• Acuda al médico si tª> 38º.

PRECAUCIONES:

- Para prevenir la toxicidad renal del cisplatino se recomienda la diuresis forzada mediante hidratación o mediante hidratación y administración de un diurético antes y después del tratamiento.
- Paclitaxel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al aceite de ricino polioxietilado.
- El uso de cisplatino está contraindicado en pacientes con disfunción renal, deshidratados, con mielosupresión o con deterioro auditivo preexistente.
- Paclitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino.
- Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
11

CARBOPLATINO
+
PACLITAXEL

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG. 0-1-2
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Cáncer de Pulmón no microcítico enfermedad localizada concomitante con RT y CPNM metastásico.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: Existen distintos protocolos que contienen la combinación de carboplatino y paclitaxel.
  - Dosis de carboplatino: puede oscilar entre AUC 6 cada 21 días o AUC=2 semanal en el tratamiento de la enfermedad localizada.

    AUC entre 4 y 6 cada 21 días en el tratamiento de la enfermedad metastásica.

    La dosis de carboplatino se calcula mediante la Fórmula de Calvert: Dosis (mg) = objetivo AUC (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25] día 1 + hasta un máximo de 6 ciclos.
  - Dosis de paclitaxel: 175-200 mg/m^2 cada 21 días.

    Paclitaxel 50 mg/m^2 como pauta semanal en combinación con RT.
- AJUSTES DE DOSIS: En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente:
  - Insuficiencia renal: La dosis de carboplatino se calcula mediante fórmula de Calvert que se basa en la función renal de paciente. Incrementos de creatinina sérica mayores al 20% obligan a recalcular la dosis de carboplatino. Debe suspenderse carboplatino en pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o inferiores.
  - Toxicidad hematológica: Retrasar tratamiento si el recuento de neutrófilos es inferior 1.000/mm3 o de plaquetas inferior a 100.000 mm3. Reanudar tras recuperación con una reducción del 20%.
  - Paclitaxel: puede considerarse ajuste de dosis en paciente con insuficiencia hepática moderada/ servera.
  - Pacientes con factores de riesgo como tratamiento inmunosupresor previo y estado general bajo (ECOG ≥2) se recomiendo reducción de 20-25% de la dosis.

- REVISAR:
  - Función renal, hepática, hematopoyética y los electrolitos en suero.
  - Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal preexistente (a menos que los beneficios superen los riesgos), tumores sangrantes, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, lactancia.
  - Paclitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADMINISTRACIÓN:

- Paclitaxel se administra en infusión de 180 minutos y a través de un filtro de tamaño de poro de 0,22 micras. Para dosis semanales el tiempo de infusión es de 60 minutos.
- Premedicar con antihistamínico H1 y H2 y corticoides para prevenir las reacciones de hipersensibilidad en la infusión de paclitaxel.
- La administración de paclitaxel se hará antes de la de carboplatino.
- Carboplatino: Administrar mediante perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos.
- Protocolo moderadamente enteógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Valorar el uso de Aminoglucósidos y diuréticos del asa: riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulativa
  - Fenitoína: puede reducirse la absorción digestiva del antiepiléptico con el riesgo de convulsiones.
  - Está contraindicado el uso concomitante de vacunas vivas atenuadas y contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
  - Inmunosupresores: Incremento del riesgo de inmunosupresión.
  - Paclitaxel es metabolizado a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, su concentración plasmática puede modificarse si se administran simultáneamente con fármacos inductores o inhibidores de dichas isoenzimas.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD	• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. • En caso de ser graves requerirán la suspensión.
NEUROTOXICIDAD	• Proteger manos y pies de temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
OTOTOXICIDAD	• Consulte al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
VÓMITOS, NÁUSEAS, DOLOR ABDOMINAL	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacercomidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
ALOPECIA, ALTERACIONES DE LA PIEL	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello. • Use productos hidratantes sin perfume. • Proteja su piel del frio y sol. • Use protección solar con protección UVA y UVB con factor protección al menos 30.
ARTRALGIA, MIALGIAS	• Puede mejorar con la administración de analgésicos como paracetamol.
ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y/O HEPÁTICA	• Seguimiento analítico.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).

PRECAUCIONES:

- Paclitaxel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al aceite de ricino polioxietilado.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.

- Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA FÁRMACO 12

PEMBROLIZUMAB + CARBOPLATINO + PACLITAXEL (NAB-PACLITAXEL)

PACIENTE

- Sexo.
- Edad.
- ECOG. 0-1-2
- Fumador
- Histología.
- Indicación:
  - Cáncer de Pulmón no microcítico escamoso enfermedad metastásica en tratamiento de primera línea. (PENDIENTE DE FINANCIACIÓN).

DOSIS

- DOSIS RECOMENDADA: La pauta de tratamiento puede usar paclitaxel o alternativamente nab-paclitaxel.
  - Dosis de carboplatino: puede oscilar entre AUC 5-6 cada 21 días. La dosis de carboplatino se calcula mediante la Fórmula de Calvert: Dosis (mg) = objetivo AUC (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25] día 1 + hasta un máximo de 6 ciclos.
  - Dosis de paclitaxel: 175-200 mg/m^2 cada 21 días. Alternativamente se puede usar nab-paclitaxel a una dosis de 100 mg/m^2 días 1,8 y 15 cada 21 día.
- AJUSTES DE DOSIS: En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente:
  - Insuficiencia renal: La dosis de carboplatino se calcula mediante fórmula de Calvert que se basa en la función renal de paciente. Incrementos de creatinina sérica mayores al 20% obligan a recalcular la dosis de carboplatino. Debe suspenderse carboplatino en pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o inferiores.
  - Toxicidad hematológica: Retrasar tratamiento si el recuento de neutrófilos es inferior 1.000/mm3 o de plaquetas inferior a 100.000 mm3. Reanudar tras recuperación con una reducción del 20%.
  - Paclitaxel: puede considerarse ajuste de dosis en paciente con insuficiencia hepática moderada/ severa.
  - Pacientes con factores de riesgo como tratamiento inmunosupresor previo y estado general bajo (ECOG ≥2) se recomiendo reducción de 20-25% de la dosis.
- REVISAR:
  - Valor de expresión de PD-L1.
  - Función renal, hepática, hematopoyética y los electrolitos en suero.

- Función tiroidea.
- Contraindicado en con insuficiencia renal preexistente (a menos que los beneficios superen los riesgos), tumores sangrantes, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, lactancia.
- Paclitaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

ADMINISTRACIÓN

- Paclitaxel se administra en infusión de 180 minutos y a través de un filtro de tamaño de poro de 0,22 micras. Para dosis semanales el tiempo de infusión es de 60 minutos. Premedicar con antihistamínico H1 y H2 y corticoides para prevenir las reacciones de hipersensibilidad en la infusión de paclitaxel. La administración de paclitaxel se hará antes de la de carboplatino.
- Nab-paclitaxel se administra en perfusión intravenosa de 30 minutos en primer lugar. La administración de Nab paclitaxel debe realizarse usando un filtro de 15 micras en la línea de infusión pues se ha detectado la presencia de filamentos por la presencia de aceite de silicona en jeringas y bolsas para administración IV. No es necesario premedicar con antihistamínicos y glucocorticoides.
- Carboplatino: Administrar mediante perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos.
- Protocolo moderadamente enteógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Valorar el uso de Aminoglucósidos y diuréticos del asa: riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulativa.
  - Fenitoína: puede reducirse la absorción digestiva del antiepiléptico con el riesgo de convulsiones.
  - Está contraindicado el uso concomitante de vacunas vivas atenuadas y contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
  - Inmunosupresores: Incremento del riesgo de inmunosupresión.
  - Paclitaxel/Nab-paclitaxel es metabolizado a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, su concentración plasmática puede modificarse si se administran simultáneamente con fármacos inductores o inhibidores de dichas isoenzimas.

EFECTOS ADVERSOS

Ver además los eventos adversos inmunorrelacionados con pembrolizumab en ficha correspondiente.

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C
REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD	• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. • En caso de ser graves requerirán la suspensión.
NEUROTOXICIDAD	• Proteger manos y pies de temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo
OTOTOXICIDAD	• Consulte al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición
VÓMITOS, NÁUSEAS, DOLOR ABDOMINAL	• Rehidratar y usar antieméticos (ej: metoclopramida) • Comer poca cantidad 5-6 veces al día • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando • Cepillar los dientes tras cada comida • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos
ALOPECIA, ALTERACIONES DE LA PIEL	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. • Protección solar
ARTRALGIA, MIALGIAS	• Puede mejorar con la administración de analgésicos como paracetamol
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando • Cepillar los dientes tras cada comida • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos
ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL Y/O HEPÁTICA	• Seguimiento analítico
ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)

PRECAUCIONES

- Paclitaxel está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al aceite de ricino polioxietilado, en estos casos podría ser alternativa el nab-paclitaxel.
- Nab-paclitaxel está contraindicado en caso de alergia a alguno de sus componentes.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento

ADHERENCIA

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
13

CISPLATINO
+
DOCETAXEL

PACIENTE

- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación: Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, no resecable, como primera línea o como segunda o tercera línea tras el fracaso de inmunoterapia o terapia dirigida previa.

DOSIS

- DOSIS RECOMENDADA: 75 mg/m2 de docetaxel + 75 mg/m² de Cisplatino día 1 cada ciclo de 21 días. Duración: 4-6 ciclos.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Docetaxel:
    - 60 mg/m^2: en pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm3 durante más de una semana, el punto más bajo de recuento de plaquetas durante el ciclo anterior de terapia fue < 25000 células/mm3 reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel.
    - Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m^2, el tratamiento debe interrumpirse.
  - Cisplatino:
    - 60 mg/m^2 (80% dosis) si el aclaramiento de creatinina es 45-60 ml/min.
  - Se debe retrasar la repetición del tratamiento hasta que:
    - Creatinina sérica < 130 µmol/l rsp. 1,5 mg/dl.
    - Urea < 25 mg/dl.
    - Número de leucocitos > 4.000/µl resp. > 4,0 x 109 /l.
    - Plaquetas > 100.000/µl resp. > 100 x 109 /l.
    - Audiograma: resultados dentro de la normalidad.
- REVISAR:
  - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos): Docetaxel se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm3 y el recuento de plaquetas >90 x 109/L.

- Fosfatasa alcalina.
- Bilirrubina total (mg/dl): docetaxel no se debe administrar si bilirrubina sérica por encima del ULN o para pacientes con elevaciones de transaminasas> 3.5 × ULN junto con fosfatasa alcalina> 6 × ULN.
- GOT / GPT.
- Función renal (cisplatino).
- Electrolitos en suero (cisplatino): calcio, sodio, potasio y magnesio.

ADMINISTRACIÓN

- Docetaxel debe administrarse en 1 h. Premedicación: Dexametasona 8 mg /12 h x 3 días empezando el día previo a la administración de docetaxel.
- El cisplatino debe administrarse inmediatamente después del docetaxel en perfusión intravenosa durante un periodo de 2h. Mantener una hidratación adecuada según protocolo para provocar la suficiente diuresis durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h).
- Presenta alto poder emetógeno: utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Docetaxel:
    - Es sustrato del CYP3A4 por lo que la exposición a inductores (ciclosporina, nifedipina, midazolam) o inhibidores (ketoconazol, claritromicina, zumo de pomelo, naranja amarga) del mismo modificaran la exposición a docetaxel.
    - Es sustrato de gp-P por lo que fármacos inductores o inhibidores puede alterar la exposición a docetaxel.
    - Fuerte unión a proteínas plasmáticas (>95%)
  - Cisplatino:
    - Aluminio: cisplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
    - Medicamentos nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucósidos) o antihipertensivos (furosemida, hidralazina, diazóxido, y propranolol)
    - Ifosfamida: aumento de la toxicidad renal y de la pérdida auditiva.

- Alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona: ajustar dosis ya que cisplatino aumenta la concentración de ácido úrico sérico.
- Vacunas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
- Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
- Agentes mielosupresores.
- Agentes quelantes (penicilamina): disminuyen efectividad del cisplatino.
- Fenitoina: cisplatino disminuye concentración de fenitoína.

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C
ALOPECIA, ALTERACIONES DE LA PIEL	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. • Protección solar • Cuidado de manos y uñas.
VÓMITOS, NÁUSEAS, DOLOR ABDOMINAL	• Rehidratar y usar antieméticos (ej: metoclopramida) • Comer poca cantidad 5-6 veces al día • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
DIARREA	• Rehidratar y usar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano)
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando • Cepillar los dientes tras cada comida • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos
ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)
NEUROTOXICIDAD	• Proteger manos y pies de temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo
ARTRALGIA, MIALGIAS	• Puede mejorar con la administración de analgésicos como paracetamol
EDEMA (HINCHAZÓN DE PIERNAS Y MANOS)	• Elevar las piernas si está descansando. • Evitar ropa ajustada.
OTOTOXICIDAD	• Consulte al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición
HIPERURICEMIA	• Dieta pobre en purinas, reducir consumo de alcohol y bajar peso en caso de obesidad

PRECAUCIONES

- En caso de neutropenia grave (< 500 células/mm3 durante 7 o más días) durante un ciclo de la terapia con docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas.
- Puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.
- Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión.
- La nefrotoxicidad del cisplatino que es especialmente acumulativa es grave y precisa precauciones especiales durante la administración.
- Las náuseas y los vómitos provocadas por el cisplatino pueden ser intensos y precisan un tratamiento antiemético adecuado. Asimismo, deberá realizarse un control estricto respecto a la ototoxicidad, mielosupresión y reacciones anafilácticas.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino.
- Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA

- Valorar el grado de comprensión de cada punto.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de asistencia al tratamiento: seguimiento de visitas/tratamientos.

FICHA
FÁRMACO
14

CARBOPLATINO
+
DOCETAXEL

PACIENTE

- Edad:
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación: Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, no resecable, como primera línea o como segunda o tercera línea tras el fracaso de inmunoterapia o terapia dirigida previa.

DOSIS

- DOSIS RECOMENDADA: 75 mg/m^2 de docetaxel + Carboplatino AUC 5 ó 6 (Fórmula de Calvert) día 1 cada ciclo de 21 días. Duración: 4-6 ciclos.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Docetaxel:
    - 60 mg/m^2: en pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm3 durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel.
    - Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m^2, el tratamiento debe interrumpirse.
  - Carboplatino:
    - La fórmula de Calvert ya incluye ajuste según la función renal. No recomendado en pacientes con aclaramiento menor de 15 ml/min.
    - Reducción del 25% de la dosis inicial si las plaquetas son <50,000/µL y/o neutrófilos <500/µl
    - No repetir ciclo hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 2.000 células/mm3 y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm3.
    - Reducción de 20-25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG 2 ó Karnofsky inferior a 80).
- REVISAR:
  - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos)
  - Función renal
  - Fosfatasa alcalina
  - Bilirrubina total (mg/dl).
  - GOT / GPT.

ADMINISTRACIÓN

- Docetaxel debe administrarse en 1 h. Premedicación: Dexametasona 8 mg /12 h x 3 días empezando el día previo a la administración de docetaxel.
- Carboplatino: Administrar después de la administración de docetaxel mediante perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos. Protocolo moderadamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Docetaxel:
    - Es sustrato del CYP3A4 por lo que la exposición a inductores (ciclosporina, nifedipina, midazolam) o inhibidores (ketoconazol, claritromicina, zumo de pomelo, naranja amarga) del mismo modificaran la exposición a docetaxel.
    - Es sustrato de gp-P por lo que fármacos inductores o inhibidores puede alterar la exposición a docetaxel.
    - Fuerte unión a proteínas plasmáticas (>95%).
  - Carboplatino:
    - Aluminio: carboplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
    - Medicamentos nefrotoxicos (cefalosporinas, aminoglucosidos o anfotericina B), ototoxicos (aminoglucosidos).
    - Vacunas vivas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
    - Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
    - Agentes mielosupresores.
    - Inmunosupresores: Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
    - Fenitoina y fosfenitoina: carboplatino disminuye concentración de fenitoína.

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C
ALOPECIA, ALTERACIONES DE LAPIEL	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. • Protección solar • Cuidado de manos y uñas.
VÓMITOS, NÁUSEAS, DOLOR ABDOMINAL	• Rehidratar y usar antieméticos (ej: metoclopramida) • Comer poca cantidad 5-6 veces al día • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
DIARREA	• Rehidratar y usar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) • Monitorizar electrolitos • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano)
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando • Cepillar los dientes tras cada comida • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos
ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)
NEUROTOXICIDAD	• Proteger manos y pies de temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo
OTOTOXICIDAD	• Consulte al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición

PRECAUCIONES

- La mielosupresión es dosis-limitante. Se debe interrumpir el tratamiento si se observan depresiones de la médula ósea o alteraciones de la función renal hasta obtener valores normales.
- Puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.
- Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad al docetaxel, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA

- Valorar el grado de comprensión de cada punto.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de asistencia al tratamiento: seguimiento de visitas/tratamientos.

FICHA FÁRMACO

15

GEMCITABINA + CISPLATINO

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Indicación:
  - Gemcitabina, en combinación con cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico.
  - CPNM en inducción: QT+RT concomitante.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 1250 mg/m^2 de gemcitabina días 1 y 8 más 75–100 mg/m^2 de cisplatino día 1 cada ciclo de 21 días. Duración: 4-6 ciclos.
- En caso de QT+RT concomitante las dosis son: cisplatino 80 mg/ m^2 días 1, 22, 43 y 64 + gemcitabina 1.250 mg/ m^2 días 1, 8, 22 y 29 y gemcitabina 600 mg/ m^2, días 43, 50, 64 y 71.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Gemcitabina: consultar la ficha de gemcitabina en monoterapia.
  - Cisplatino: En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.
    - Se debe retrasar la repetición del tratamiento hasta que:
      - Creatinina sérica < 130 µmol/l rsp. 1,5 mg/dl.
      - Urea < 25 mg/dl.
      - Número de leucocitos > 4.000/µl resp. > 4,0 x 10^9/l.
      - Plaquetas > 100.000/µl resp. > 100 x 10^9/l.
      - Audiograma: resultados dentro de la normalidad.
- REVISAR:
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
  - Electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio y magnesio).
  - Presencia de acontecimientos cardiovasculares.

ADMINISTRACIÓN:

- La gemcitabina se administra en perfusión intravenosa de 30 min.
- El cisplatino debe administrarse en perfusión intravenosa durante 60 min. Mantener una hidratación adecuada según protocolo para provocar la suficiente diuresis durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h).
- Presenta alto poder emetógeno el día 1 y bajo poder emetógeno el día 8: utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonista del receptor de 5HT3 y corticoide según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

- INTERACCIONES:
  - Aluminio: cisplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
  - Medicamente nefrotoxicos (cefalosporinas, aminoglucosidos o anfotericina B), ototoxicos (aminoglucosidos) o antihipertensivos (furosemida, hidralazina, diazóxido, y propranolol).
  - Ifosfamida: aumento de la toxicidad renal y de la perdida auditiva.
  - Alopurinol, colchicina, probenecid o sulfinpirazona: ajustar dosis ya que cisplatino aumenta la conc. de acido urico serico.
  - Vacunas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
  - Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
  - Agentes mielosupresores.
  - Agentes quelantes (penicilamina): disminuyen efectividad del cisplatino.
  - Fenitoina: cisplatino disminuye conc. de fenitoína.
  - Radioterapia concurrente (simultánea o = 7 días de diferencia): aumento de toxicidad (mucositis severa, esofagitis y neumonitis) con administración concomitante de gemicitabina 1000mg/m**2**.
  - Las presentaciones de gemcitabina pueden contener alcohol a elevadas dosis como excipiente.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personasenfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
NÁUSEAS Y VÓMITOS, ANOREXIA	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
HIPERURICEMIA	• Dieta pobre en purinas, reducir consumo de alcohol y bajar peso en caso de obesidad.
FIEBRE	• En caso de fiebre >38ºC, acudir a urgencias.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger las manos y pies de las temperaturas extremas, utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS HEPÁTICAS Y FOSFATASA ALCALINA	• Monitorizar.
PROTEINURIA Y HEMATURIA	• Monitorizar.
DISNEA	• En caso dificultad para respirar, acudir a urgencias.
ERUPCIÓN CUTÁNEA (TIPO ALÉRGICO O ASOCIADO A PICOR)	• Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada. • Usar champús y jabones suaves, y crema hidratante.

PRECAUCIONES:

- Cisplatino ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. El cisplatino está contraindicado durante el período de embarazo y lactancia, salvo que sea claramente necesario.
- Insuficiencia de la medula ósea.
- Pacientes con metástasis hepática concurrente o con historia clínica pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación del fallo hepático subyacente.
- Pacientes con historia clínica de eventos cardiovasculares.

- Las distintas presentaciones comerciales con el fármaco reconstituido presentan cantidades elevadas de alcohol. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con alcoholismo y en grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en estas presentaciones puede alterar los efectos de otros medicamentos y la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con cisplatino.
- Pueden producirse extravasaciones, avise inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de la inyección.
- La gemcitabina puede contener sodio, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto: efectos adversos, manejo, etc.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día, etc.

FICHA
FÁRMACO
16

GEMCITABINA
+
CARBOPLATINO

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad/Comorbilidades: en pacientes no candidatos a cisplatino.
- ECOG.
- Indicación:
  - Gemcitabina, en combinación con Carboplatino como alternativa a gemcitabina-cisplatino, está indicada como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 1000 mg/m^2 de gemcitabina días 1 y 8 + carboplatino AUC 5 (calculado mediante la fórmula de Calvert: Dosis (mg) = objetivo AUC (mg/ml x min) x [FG ml/min +25] día 1 de cada ciclo de tratamiento (21 días). Duración total: 4-6 ciclos.
- AJUSTES DE DOSIS: En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.
  - Gemcitabina: consultar la ficha de gemcitabina en monoterapia.
  - Carboplatino:
    - La formula de Calvert ya incluye ajuste según la función renal. No recomendado en pacientes con aclaramiento menor de 15 ml/min.
    - No repetir ciclo hasta que el recuento de neutrófilos sea al menos de 2.000 células/mm3 y el de plaquetas de al menos 100.000 células/mm3.
    - Reducción de 20-25% de la dosis inicial para aquellos pacientes con factores de riesgo como tratamiento mielosupresor previo y estado general bajo (ECOG 2 - 4 o Karnofsky inferior a 80).
- REVISAR:
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
  - Electrolitos en suero (calcio, sodio, potasio y magnesio).
  - Presencia de acontecimientos cardiovasculares.
- Este esquema está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente (a menos que los beneficios superen los riesgos), tumores sangrantes, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, lactancia y en la mielosupresión grave.

ADMINISTRACIÓN:

- Gemcitabina: administrar en perfusión intravenosa de 30 min.
- Carboplatino: Administrar mediante perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos.
- Protocolo moderadamente emetógeno el día 1 y bajo poder emetógeno el día 8: utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonista del receptor de 5HT3 y corticoide según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Aluminio: carboplatino reacciona con aluminio formando un precipitado, evitar cualquier utensilio que contenga aluminio.
  - Medicamente nefrotóxicos (cefalosporinas, aminoglucósidos o anfotericina B), ototóxicos (aminoglucósidos).
  - Vacunas vivas atenuadas, contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
  - Anticoagulantes orales: monitorizar INR.
  - Agentes mielosupresores.
  - Inmunosupresores: Inmunosupresión excesiva con riesgo de linfoproliferación.
  - Fenitoina y fosfenitoina: carboplatino disminuye conc. de fenitoína.
  - Radioterapia concurrente (simultánea o = 7 días de diferencia): aumento de toxicidad (mucositis severa, esofagitis y neumonitis) con administración concomitante de gemicitabina 1000mg/m^2.
  - Las presentaciones de gemcitabina pueden contener alcohol a elevadas dosis como excipiente.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.

OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
ALOPECIA	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello. • Protección solar.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger las manos y pies de las temperaturas extremas,utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
ESTREÑIMIENTO, DOLOR ABDOMINAL	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dietablanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitarfibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS HEPÁTICAS Y FOSFATASA ALCALINA	• Monitoriza .
PROTEINURIA Y HEMATURIA	• Monitorizar.
TRASTORNOS RESPIRATORIOS: DISNEA	• En caso dificultad para respirar, acudir a urgencias
ERUPCIÓN CUTÁNEA (TIPO ALÉRGICO O ASOCIADO A PICOR)	• Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada. • Usar champús y jabones suaves, y crema hidratante.

PRECAUCIONES:

- Carboplatino ha demostrado ser mutágeno y también afecta la fertilidad. Está contraindicado durante el período de embarazo y lactancia, salvo que sea claramente necesario.
- Insuficiencia de la medula ósea.
- Pacientes con metástasis hepática concurrente o con historia clínica pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación del fallo hepático subyacente.
- Pacientes con historia clínica de eventos cardiovasculares.
- Las distintas presentaciones comerciales con el fármaco reconstituido presentan cantidades elevadas de alcohol. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con alcoholismo y en grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en estas presentaciones puede alterar los efectos de otros medicamentos y la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Pacientes varones y mujeres deben usar anticonceptivos durante y por lo menos 6 meses después del tratamiento con carboplatino.
- Pueden producirse extravasaciones, avise inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de la inyección.
- La gemcitabina puede contener sodio, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto: efectos adversos, manejo, etc.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día, etc.

FICHA
FÁRMACO
17

CARBOPLATINO
+
NAB-PACLITAXEL

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG. 0-2.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón no microcítico en pacientes adultos que no son candidatos a cirugía y/o radioterapia potencialmente curativa.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Dosis de carboplatino: puede oscilar entre AUC 5-6 el día 1 de cada ciclo de 21 días.

    La dosis de carboplatino se calcula mediante la Fórmula de Calvert: Dosis (mg) = objetivo AUC (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25].
  - Dosis de nab-paclitaxel: 100 mg/m^2 los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Si el recuento absoluto de neutrófilos es < 1500 células/mm^3 y el recuento de plaquetas sea < 100 000 células/mm^3, no se administrará el día 1 del ciclo.
  - Los días 8 y 15 el paciente debe tener un RAN ≥500 células/mm^3 y las plaquetas >50 000 células/mm^3; si no, interrumpir temporalmente hasta la recuperación. Reanudar con una reducción del 25% de la dosis de ambos fármacos. Si fuese necesaria una segunda reducción, del 50% y posteriormente suspender el tratamiento.
  - En caso de toxicidad cutánea de grado 2 o 3, diarrea de grado 3 o mucositis de grado 3, interrumpir el tratamiento hasta resolución a ≤ grado 1, luego reanudar con una reducción del 25%, Si fuese necesaria una segunda reducción, del 50% y posteriormente suspender el tratamiento.
  - No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia hepática leve o insuficiencia renal leve o moderada. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.

ADMINISTRACIÓN:

- Nab-paclitaxel se administra en perfusión intravenosa de 30 minutos en primer lugar.
    - La administración de Nab paclitaxel debe realizarse usando un filtro de 15 micras en la línea de infusión pues se ha detectado la presencia de filamentos por la presencia de aceite de silicona en jeringas y bolsas para administración IV.
- Carboplatino: Administrar mediante perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos inmediatamente después de finalizar la infusión de nab-paclitaxel.
- No requiere premedicación para evitar la reacción de hipersensibilidad como el paclitaxel convencional.
- Protocolo moderadamente enteógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
    - Nab-paclitaxel es metabolizado a través de las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Por tanto, su concentración plasmática puede modificarse si se administran simultáneamente con fármacos inductores o inhibidores de dichas isoenzimas.
    - Valorar el uso de carboplatino con aminoglucósidos y diuréticos del asa: riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad acumulativa.
    - Fenitoína: puede reducirse la absorción digestiva del antiepiléptico con el riesgo de convulsiones.
    - Está contraindicado el uso concomitante de vacunas vivas atenuadas y contraindicada la vacuna de la fiebre amarilla.
    - Inmunosupresores: Incremento del riesgo de inmunosupresión.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
INFECCIONES	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C
DISMINUCIÓN DE APETITO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas, utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
VISIÓN BORROSA	• Consultar al médico.
HIPOTENSIÓN, HIPERTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar a su médico.
VÓMITOS, NÁUSEAS, DOLOR ABDOMINAL	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
ALOPECIA, ERUPCIÓN CUTÁNEA	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello. • Protección solar.
ARTRALGIA, MIALGIAS	• Puede mejorar con la administración de analgésicos como paracetamol.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
ALTERACIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA	• Seguimiento analítico.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).

PRECAUCIONES:

- Nab-paclitaxel está contraindicado en hipersensibilidad al fármaco o alguno de sus excipientes.
- Nab-paxlitaxel no debe sustituirse por formulaciones de paclitaxel.
- No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.

- Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA FÁRMACO 18

NIVOLUMAB MONOTERAPIA

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - En monoterapia está indicado para el tratamiento del CPNM localmente avanzado o metastásico en adultos después de quimioterapia previa.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 240 mg cada dos semanas. La ficha técnica sólo recoge la dosificación fija de nivolumab, sin embargo, en CPNM previamente tratado los ensayos CA209017 (CHECKMATE 017) y CA209057 (CHECKMATE 057) se realizaron usando como dosis 3mg/kg, siendo la dosis primariamente aceptada en esta indicación. La dosis fija no ha mostrado diferencia clínicamente significativa en eficacia y seguridad a la de 3 mg/kg.
- AJUSTES DE DOSIS: Nivolumab no requiere ajuste de dosis.
- En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Bioquímica con glucemia y electrolitos (potasio, sodio).
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Función tiroidea.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar como infusión intravenosa durante 30 minutos.
- Usar un filtro de 0,2 a 1,2 µm de baja unión a proteínas en línea de infusión.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con nivolumab pueden utilizarse.
  - -Puede tomar paracetamol para dolores y molestias leves, pregunta la dosis apropiada en su caso a su equipo de atención de salud.
  - -Ibuprofeno, naproxeno, ácido acetil salicílico, incluidas dosis bajas para afecciones cardiacas, pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
PÉRDIDA APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas frecuentes y pequeñas durante todo el día.
IRRITACIÓN PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Use productos hidratantes sin perfume. • Proteja su piel del frio y sol. • Use protección solar con protección UVA y UVB con factor protección al menos 30.
NÁUSEAS, VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
FIEBRE	• En caso de fiebre >38ºC, acudir a urgencias.
DOLOR EN EL PECHO, DIFICULTAD RESPIRATORIA	• Acudir a Urgencias.

CUALQUIER OTRO SÍNTOMA: COLORACIÓN AMARILLA PIEL, DOLOR EN LA PARTE DERECHA ESTÓMAGO, ORINA OSCURA O CAMBIO DE COLOR, SANGRADO O MORATONES, PALPITACIONES, SUDORACIÓN, DOLOR MUSCULAR, RONQUERA, ESTREÑIMIENTO, ETC

Consultar con su médico o farmacéutico

PRECAUCIONES:

- Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- En pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Educación antitabáquica.
- En mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

ADHERENCIA:

- Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.
- Valorar el grado Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

FICHA FÁRMACO

19

ATEZOLIZUMAB MONOTERAPIA

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
    - En monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico después de quimioterapia previa. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales positivas de ALK deben haber sido tratados también con terapia dirigida.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 1.200 mg cada tres semanas.
- AJUSTES DE DOSIS: No se recomiendan las reducciones de dosis para Atezolizumab.
- En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
- REVISAR:
    - Hemograma.
    - Bioquímica con glucemia y electrolitos (potasio, sodio).
    - Función renal.
    - Función hepática.
    - Función tiroidea.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar como infusión intravenosa durante 60 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada las siguientes pueden administrarse en 30 minutos.
- La utilización en la línea de infusión de filtro de baja absorción de proteínas de 0,22 µm es opcional.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con atezolizumab pueden utilizarse.
  - Puede tomar paracetamol para dolores y molestias leves, pregunta la dosis apropiada en su caso a su equipo de atención de salud.
  - Ibuprofeno, naproxeno, ácido acetil salicílico, incluidas dosis bajas para afecciones cardiacas, pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
PÉRDIDA APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas frecuentes y pequeñas durante todo el día.
IRRITACIÓN PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Use productos hidratantes sin perfume. • Proteja su piel del frio y sol. • Use protección solar con protección UVA y UVB con factor protección al menos 30.
NÁUSEAS, VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación) .
FIEBRE	• En caso de fiebre >38ºC, acudir a urgencias.
DOLOR EN EL PECHO, DIFICULTAD RESPIRATORIA	• Acudir a Urgencias.

CUALQUIER OTRO SÍNTOMA: COLORACIÓN AMARILLA PIEL, DOLOR EN LA PARTE DERECHA ESTÓMAGO, ORINA OSCURA O CAMBIO DE COLOR, SANGRADO O MORATONES, PALPITACIONES, SUDORACIÓN, DOLOR MUSCULAR, RONQUERA, ESTREÑIMIENTO, ETC

Consultar con su médico o farmacéutico

PRECAUCIONES:

- Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- En pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Educación antitabáquica.
- En mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de atezolizumab.

ADHERENCIA:

- Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.
- Valorar el grado Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No

FICHA
FÁRMACO
20

DURVALUMAB MONOTERAPIA

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología
- Indicación:
    - En monoterapia está indicado para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, cuyos tumores expresan PD-L1 ≥ 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimio-rradioterapia basada en platino.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 10 mg/kg cada tres semanas, duración máxima del tratamiento 12 meses.
- AJUSTES DE DOSIS: No se recomiendan las reducciones de dosis para durvalumab.
- En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
- REVISAR:
    - Hemograma.
    - Bioquímica con glucemia y electrolitos (potasio, sodio).
    - Función renal.
    - Función Hepática.
    - Función tiroidea.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar como infusión intravenosa durante 60 minutos.
- Se debe utilizar un filtro de 0,22 µm de baja absorción de proteínas en la línea de infusión.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de tratamiento de reacciones adversas inmuno-relacionadas con durvalumab pueden utilizarse.
  - Puede tomar paracetamol para dolores y molestias leves, pregunta la dosis apropiada en su caso a su equipo de atención de salud.
  - Ibuprofeno, naproxeno, ácido acetil salicílico, incluidas dosis bajas para afecciones cardiacas, pueden aumentar el riesgo de hemorragia.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
PÉRDIDA APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas frecuentes y pequeñas durante todo el día.
IRRITACIÓN PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Use productos hidratantes sin perfume. • Proteja su piel del frio y sol. • Use protección solar con protección UVA y UVB con factor protección al menos 30.
NÁUSEAS, VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
FIEBRE	• En caso de fiebre >38ºC, acudir a urgencias.
DOLOR EN EL PECHO, DIFICULTAD RESPIRATORIA	• Acudir a Urgencias.

CUALQUIER OTRO SÍNTOMA: COLORACIÓN AMARILLA PIEL, DOLOR EN LA PARTE DERECHA ESTÓMAGO, ORINA OSCURA O CAMBIO DE COLOR, SANGRADO O MORATONES, PALPITACIONES, SUDORACIÓN, DOLOR MUSCULAR, RONQUERA, ESTREÑIMIENTO, ETC

Consultar con su médico o farmacéutico

PRECAUCIONES:

- Pueden producirse reacciones durante la infusión.
- En pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune, condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes, como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo o hipertiroidismo o diabetes mellitus.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Educación antitabáquica.
- En Mujeres en edad fértil se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces al menos hasta los 3 meses siguientes a la última dosis de durvalumab.

ADHERENCIA:

- Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea dolor de espalda.
- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

FICHA
FÁRMACO
21

DOCETAXEL

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación:
  - Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, metastásico o localmente avanzado, tras el fracaso de la quimioterapia previa.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 75 mg/m^2, en perfusión durante 1 hora cada tres semanas x 6 ciclos.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - 60 mg/m^2: en pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm3 durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel.
  - Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m^2, el tratamiento debe interrumpirse.
  - En caso de neutropenia grave (< 500 células/mm3 durante 7 o más días) durante un ciclo de la terapia con docetaxel, se recomienda una reducción de la dosis en ciclos posteriores o el uso de medidas sintomáticas apropiadas.
- REVISAR:
  - Hemograma: docetaxel se debe administrar cuando el recuento de neutrófilos sea ≥ 1.500 células/mm3 y el recuento de plaquetas >90 x 10^9/L.
  - Fosfatasa alcalina.
  - Bilirrubina total (mg/dl).
  - GOT / GPT.

ADMINISTRACIÓN:

- Docetaxel se administra en infusión de 60 minutos.
- Premedicación: Dexametasona 8 mg /12 h x 3 días empezando el día previo a la administración de docetaxel para evitar reacción infusional y prevenir efectos adversos docetaxel como dolor y edema.
- Se puede usar, además, con antihistamínico H1 y H2 y corticoides para prevenir las reacciones de hipersensibilidad en la infusión de docetaxel.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Sustrato del CYP3A4.
  - Fuerte unión a proteínas plasmáticas (>95%).

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
NEUTROPENIA	• Considerar el uso de GCSF. • Si tiene fiebre (>38ºC) deberá acudir inmediatamente al hospital.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
ALOPECIA	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello.
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
ESTOMATITIS	• Lavado de dientes tras cada comida. • Enjuague con colutorio sin alcohol. • Comidas blandas, evitar alimentos muy picantes o muy ácidos, muy fríos o muy calientes.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
RUSH, ERUPCIONES LOCALIZADAS, TRASTORNOS GRAVES DE LAS UÑAS	• Usar agua tibia y jabones suaves. No usar productos que contengan alcohol o resequen la piel. Correcta hidratación de la piel. Protección solar. Cuidado de manos y uñas.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger las manos y pies de las temperaturas extremas, utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
EDEMA (HINCHAZÓN DE PIERNAS Y MANOS)	• Elevar las piernas si está descansando. • Evitar ropa ajustada.

PRECAUCIONES:

- Puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.
- Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Tanto hombres como mujeres deberán tomar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y, en el caso de los hombres, también al menos durante 6 meses después de su finalización.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de asistencia al tratamiento: seguimiento de visitas/tratamientos.

FICHA FÁRMACO 22

DOCETAXEL + NINTEDANIB

PACIENTE

- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación: Tratamiento de segunda línea para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma.

DOSIS

- DOSIS RECOMENDADA: Nintedanib 200 mg dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia los días del 2 al 21 de un ciclo de tratamiento estándar con docetaxel 75 mg/m^2 cada 21 días. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento con nintedanib después de suspender el tratamiento con docetaxel hasta progresión y/o toxicidad.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Docetaxel:
    - 60 mg/m^2: en pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm3 durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel.
    - Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m^2, el tratamiento debe interrumpirse.
  - Nintedanib: En caso de diarrea o vómitos grado 2 o 3 u otras reacciones adversas ≥ grado 3, interrumpir el tratamiento hasta recuperación al grado 1 y ajustar la dosis.
    - Los ajustes de dosis se deben realizar en pasos de 100 mg al dia (reducción de 50 mg en cada dosis).
      - 150 mg dos veces al día.
      - 100 mg dos veces al día. En el caso de que el paciente no tolere la dosis de 100 mg/12h, suspender definitivamente.
    - Aumento de los valores de AST y/o ALT: si los valores de AST y/o ALT son > 2,5 x LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 1,5 x LSN o valores de AST y/o ALT > 5 x LSN, interrumpir el tratamiento y cuando recuperación de los niveles de transaminasas a ≤ 2,5 x LSN en combinación con una recuperación de los niveles de bilirrubina a los valores normales, ajustar dosis.
    - Si los valores de AST y/o ALT son > 3 x LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 x LSN y Fosfatasa alcalina < 2 x LSN se debe suspender el tratamiento.

- Insuficiencia renal: no ajuste en caso de leve o moderada. No hay estudios en grave (< 30 ml/min de aclaramiento de creatinina).
- Insuficiencia hepática: no ajuste en caso leve. No se recomienda su uso en moderada/grave (Child Pugh B-C).

- REVISAR:
  - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
  - Función renal.
  - Función hepática (AST/ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).
  - Presión arterial.
  - Niveles hidroeléctricos en pacientes con reacciones adversas digestivas graves.

ADMINISTRACIÓN

- Docetaxel debe administrarse en 1 h. Premedicación: Dexametasona 8 mg /12 h x 3 días empezando el día previo a la administración de docetaxel.
- Nintedanib: Vía oral, preferiblemente con alimentos. Tragar las cápsulas enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas.
  - Olvido de dosis: no tomar la dosis olvidada, administra la dosis siguiente a la hora habitual. No duplicar la siguiente dosis. No especificaciones para vómitos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Docetaxel:
    - Es sustrato del CYP3A4 por lo que la exposición a inductores (ciclosporina, nifedipina, midazolam) o inhibidores (ketoconazol, claritromicina, zumo de pomelo, naranja amarga) del mismo modificaran la exposición a docetaxel.
    - Es sustrato de gp-P por lo que fármacos inductores o inhibidores puede alterar la exposición a docetaxel.
    - Fuerte unión a proteínas plasmáticas (>95%).
  - Nintedanib: es sustrato de la glicoproteina-P (gp-P).
  - Inductores de la gp-P: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan (pueden disminuir la exposición a nintedanib).
  - Inhibidores de la gp-P: ketoconazol, eritromicina (pueden aumentar la exposición a nintedanib).

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
NEUTROPENIA	• Considerar el uso de G-CSF. • Si tiene fiebre (>38ºC) deberá acudir inmediatamente al hospital. • Puede requerir reducción de dosis de docetaxel
ANEMIA	
ALOPECIA, ALTERACIONES DE LA PIEL	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. • Protección solar • Cuidado de manos y uñas.
VÓMITOS, NÁUSEAS, DOLOR ABDOMINAL	• Rehidratar y usar antieméticos (ej: metoclopramida) • Comer poca cantidad 5-6 veces al día • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
DIARREA	• Rehidratar y usar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano) • Puede requerir reducción de dosis de nintedanib.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando • Cepillar los dientes tras cada comida • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos
ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)
AUMENTO DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS (ALT Y AST)	• Puede requerir reducción de dosis de nintedanib
NEUROTOXICIDAD	• Proteger manos y pies de temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo

PRECAUCIONES

- La mielosupresión es dosis-limitante para el docetaxel. Se debe interrumpir el tratamiento si se observan depresiones de la médula ósea o alteraciones de la función renal hasta obtener valores normales.
- Puede desarrollarse enterocolitis en cualquier momento, y puede causar la muerte desde el primer día de la aparición. Los pacientes deben ser monitorizados estrechamente en caso de manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave.
- Realizar un seguimiento de los niveles hidroeléctricos de pacientes con reacciones adversas digestivas graves.
- Los pacientes con un peso corporal bajo (<65 Kg), los pacientes asiáticos y las mujeres y ancianos presentan un riesgo mayor de aumento de las enzimas hepáticas.

- Monitorizar el INR en pacientes anticoagulados por el riesgo de hemorragias.
- Evaluar la relación beneficio/riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia coronaria o ictus por mayor riesgo de tromboembolismo.
- Debido al riesgo de reacciones de hipersensibilidad al docetaxel, los pacientes deberán ser vigilados muy de cerca, especialmente durante la primera y segunda perfusión.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Informar al médico si ha sido o si va a ser sometido a una cirugía.
- Informar al médico si experimenta alguno de estos síntomas: náuseas, vómitos y/ o diarrea; Dolor abdominal en la parte derecha, pérdida del apetito, cansancio injustificado, oscurecimiento de la orina o aparición de tonalidad amarillenta en la piel o el blanco de los ojos; hemorragias; dolor en el pecho, brazo o cuello, dificultad para respirar, mareo o aturdimiento, confusión dificultad para hablar o pensar, pérdida repentina de la visión.
- Explicar cómo guardar y cómo eliminar el nitendanib:
- Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
- Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de asistencia al tratamiento:
- Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
- Seguimiento de visitas.
- Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
23

NINTEDANIB

PACIENTE

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación: Tratamiento de segunda línea en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma.

DOSIS

- DOSIS RECOMENDADA: 200 mg dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia los días del 2 al 21 de un ciclo de tratamiento estándar con docetaxel cada 21 días. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento con nintedanib después de suspender el tratamiento con docetaxel hasta progresión y/o toxicidad.
- AJUSTES DE DOSIS: En caso de diarrea o vómitos grado 2 o 3 u otras reacciones adversas ≥ grado 3, interrumpir el tratamiento hasta recuperación al grado 1 y ajustar la dosis.
  - Los ajustes de dosis se deben realizar en pasos de 100 mg al día (reducción de 50 mg en cada dosis).
    - 150 mg dos veces al día.
    - 100 mg dos veces al día. En el caso de que el paciente no tolere la dosis de 100 mg/12h, suspender definitivamente.
  - Aumento de los valores de AST y/o ALT: si los valores de AST y/o ALT son > 2,5 x LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 1,5 x LSN o valores de AST y/o ALT > 5 x LSN, interrumpir el tratamiento y cuando recuperación de los niveles de transaminasas a ≤ 2,5 x LSN en combinación con una recuperación de los niveles de bilirrubina a los valores normales, ajustar dosis.
  - Si los valores de AST y/o ALT son > 3 x LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 x LSN y Fosfatasa alcalina < 2 x LSN se debe suspender el tratamiento.
  - Insuficiencia renal: no ajuste en caso de leve o moderada. No hay estudios en grave (< 30 ml/min de aclaramiento de creatinina).
  - Insuficiencia hepática: no ajuste en caso leve. No se recomienda su uso en moderada/grave (Child Pugh B-C).
- REVISAR:
  - Función hepática (AST/ALT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina).

- Función renal.
- Presión arterial.
- Niveles hidroeléctricos en pacientes con reacciones adversas digestivas graves.
- Recuentos hematológicos completos.

ADMINISTRACIÓN

- Vía oral, preferiblemente con alimentos. Tragarlas enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas.
- Olvido de dosis: no tomar la dosis olvidada, administra la dosis siguiente a la hora habitual. No duplicar la siguiente dosis.
- No especificaciones para vómitos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos.

- Dietéticos.
- INTERACCIONES: nintedanib es sustrato de la glicoproteína-P (gp-P).
  - Inductores de la gp-P: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan (pueden disminuir la exposición a nintedanib).
  - Inhibidores de la gp-P: ketoconazol, eritromicina (pueden aumentar la exposición a nintedanib).

EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada y tratamiento antidiarreico (loperamida). • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Puede requerir reducción de dosis.
VÓMITOS, NÁUSEAS, DOLOR ABDOMINAL	• Rehidratar y usar antieméticos (ej: metoclopramida) • Comer poca cantidad 5-6 veces al día • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
AUMENTO DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS (ALT Y AST)	• Puede requerir reducción de dosis.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando • Cepillar los dientes tras cada comida • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos
HEMORRAGIA	• Puede requerir reducción de dosis.

PRECAUCIONES

- Realizar un seguimiento de los niveles hidroeléctricos de pacientes con reacciones adversas digestivas graves.
- Controlar tensión arterial.
- Los pacientes con un peso corporal bajo (<65 Kg), los pacientes asiáticos y las mujeres y ancianos presentan un riesgo mayor de aumento de las enzimas hepáticas.
- Monitorizar el INR en pacientes anticoagulados por el riesgo de hemorragias.
- Evaluar la relación beneficio/riesgo en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia coronaria o ictus por mayor riesgo de tromboembolismo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Informar al médico si ha sido o si va a ser sometido a una cirugía.
- Informar al médico si experimenta alguno de estos síntomas: náuseas, vómitos y/ o diarrea; Dolor abdominal en la parte derecha, pérdida del apetito, cansancio injustificado, oscurecimiento de la orina o aparición de tonalidad amarillenta en la piel o el blanco de los ojos; hemorragias; dolor en el pecho, brazo o cuello, dificultad para respirar, mareo o aturdimiento, confusión dificultad para hablar o pensar, pérdida repentina de la visión.
- Explicar cómo guardar y cómo eliminar el nitedanib.
- Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
- Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción altamente efectivo mientras reciben tratamiento con nintedanib, y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
24

PEMETREXED

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
  - Indicación:
    - CPNM. En monoterapia está indicado como tratamiento de mantenimiento de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquéllos que tengan histología predominantemente de célula escamosa, cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen quimioterápico basado en un platino.
    - CPNM. También en monoterapia, está indicado para el tratamiento en segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, salvo aquellos que tengan histología predominantemente de célula escamosa.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Pemetrexed: 500 mg/m^2 cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Pemetrexed.
    - Toxicidad hematológica: no se debe continuar la administración hasta que los recuentos de neutrófilos y plaquetas hayan recuperado valores normales.
    - No hematológica: si grado ≥ 3 retrasar la administración hasta que la toxicidad se haya recuperado hasta un valor menor o igual al que presentaba el paciente antes de iniciar el tratamiento.
    - Toxicidad neurológica: interrumpir definitivamente el tratamiento si aparece toxicidad de grado 3 o 4.
    - No recomendado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 45 ml/min.

    Una vez recuperada la toxicidad, la dosis de pemetrexed debe ajustarse. Ver ficha pemetrexed.
- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.

ADMINISTRACIÓN:

- Pemetrexed se administra en perfusión intravenosa durante 10 minutos.
- Premedicacion.
  - Para reducir la incidencia y gravedad de las reacciones cutáneas, se debe administrar un corticosteroide el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed, equivalente a 4 mg de dexametasona administrados por vía oral dos veces al día.
  - Para reducir la toxicidad, los pacientes tratados con pemetrexed deben recibir también un suplemento vitamínico. Los pacientes deben tomar diariamente ácido fólico por vía oral o un complejo polivitamínico que contenga ácido fólico (350 a 1.000 microgramos). Deben tomarse por lo menos cinco dosis de ácido fólico durante los siete días previos a la primera dosis de pemetrexed, y la administración debe continuar durante todo el tratamiento y durante 21 días después de la última dosis de pemetrexed. Los pacientes deben recibir también una inyección intramuscular de vitamina B12 (1.000 microgramos) en la semana anterior a la de la primera dosis de pemetrexed y a partir de ahí una vez cada tres ciclos. Tras la primera inyección de vitamina B12, las inyecciones posteriores se pueden administrar el mismo día que la perfusión de pemetrexed.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos-dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Sustancias nefrotóxicas
  - La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada y en general vacunas vivas atenuadas.
  - Los AINES y los fármacos que se eliminan por secreción tubular (p. ej. probenecid, penicilina) pueden disminuir la eliminación de pemetrexed.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
PÉRDIDA DE APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
VÓMITOS O DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.

NÁUSEAS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
IRRITACIÓN DE LA PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
ALOPECIA	• Usar un champú suave y peine blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
ALTERACIÓN FUNCIÓN RENAL Y/O HEPÁTICA	• Seguimiento analítico estrecho.

PRECAUCIONES:

- Medicación complementaria a pemetrexed:
  - Ácido fólico 5 mg diarios comenzando 1-2 semanas antes del inicio de pemetrexed y continuar hasta 3 semanas después de haber recibido el último ciclo de éste.
  - Hidroxicobalamina (vitamina B_{12}) 1 mg intramuscular cada 3 meses comenzando 1-2 semanas antes del primer ciclo de pemetrexed.
  - Dexametasona 4 mg vía oral dos veces al día (o dosis equivalente de otro corticosteroide), el día anterior, el mismo día y el día después de la administración de pemetrexed.
- Pacientes con insuficiencia renal leve a moderada deben evitar tomar AINES en los días previos, el mismo día y días posteriores a la administración de pemetrexed.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Pueden producirse extravasaciones, explicar que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

FICHA
FÁRMACO
25

GEMCITABINA

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Indicación: Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico en pacientes ancianos o en aquellos con ECOG 2.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 1000 mg/m² de gemcitabina los días 1, 8 y 15 cada 28 días Duración: 4-6 ciclos en pacientes con respuesta positiva (localmente avanzado) o hasta tolerancia o progresión (metastásico).
- AJUSTES DE DOSIS: Se podrá reducir la dosis durante un ciclo o en cada ciclo en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.
  - Toxicidad no hematológica: severa (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe aplazar o reducir el tratamiento con gemcitabina.
  - Toxicidad hematológica:

RECUENTO DE GRANULOCITOS (X 10^6/L)	RECUENTO DE PLAQUETAS (X 10^6/L)	% DE DOSIS ESTÁNDAR DE GEMCITABINA
500-1000 ó	50.000-100.000	75
<500 ó	<50.000	Omitir dosis*

    - Modificación de la dosis dentro de un ciclo:
      * No reinstaurar el tratamiento hasta recuento de granulocitos de 500 y de plaquetas de 50.000.
  - En ciclo posteriores reducir la dosis al 75% de la dosis original si:
    - Recuento total de granulocitos < 500 x 10^6/l durante más de 5 días.
    - Recuento total de granulocitos < 100 x 10^6/l durante más de 3 días.
    - Neutropenia febril.
    - Plaquetas < 25.000 x 10^6/l.
    - Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.
- REVISAR:
  - Función hematopoyética (número de leucocitos, plaquetas y granulocitos).
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Presencia de acontecimientos cardiovasculares.

ADMINISTRACIÓN:

- Diluir las dosis de gemcitabina en sodio cloruro 0,9% y administrar en perfusión intravenosa de 30 minutos.
- Presenta bajo poder emetógeno: utilizar antiemético o corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Radioterapia concurrente (simultánea o = 7 días de diferencia): aumento de toxicidad (mucositis severa, esofagitis y neumonitis) con administración concomitante de gemicitabina 1000mg/m^2.
  - No se recomiendan las vacunas contra la fiebre amarilla y otras vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de enfermedad sistémica, posiblemente mortal, particularmente en pacientes inmunodeprimidos.
  - Warfarina: aumenta el riesgo de sangrado.
  - Puede contener alcohol a elevadas dosis como excipiente.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
NAUSEAS, VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
ELEVACIÓN DE TRANSAMINASAS HEPÁTICAS Y FOSFATASA ALCALINA	• Monitorizar.
PROTEINURIA Y HEMATURIA	• Monitorizar.
DISNEA	• En caso dificultad para respirar, acudir a urgencias.
ERUPCIÓN CUTÁNEA (TIPO ALÉRGICO O ASOCIADO A PICOR)	• Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada • Usar champús y jabones suaves, y crema hidratante.

PRECAUCIONES:

- La prolongación del tiempo de perfusión y el aumento de la frecuencia de administración aumentan la toxicidad.
- Insuficiencia de la medula ósea
- Pacientes con metástasis hepática concurrente o con historia clínica pre-existente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación del fallo hepático subyacente.
- Pacientes con historia clínica de eventos cardiovasculares
- Las distintas presentaciones comerciales con el fármaco reconstituido presentan cantidades elevadas de alcohol. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con alcoholismo y en grupos de alto riesgo como pacientes con enfermedades hepáticas o epilepsia. La cantidad de alcohol en estas presentaciones puede alterar los efectos de otros medicamentos y la capacidad para conducir o manejar maquinaria.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Fertilidad: Se aconseja a los hombres que no tengan hijos durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento, así como buscar más información sobre la crioconservación del esperma antes de un tratamiento debido a la posibilidad de esterilidad a causa del tratamiento con gemcitabina.
- Este medicamento puede contener sodio, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto: efectos adversos, manejo, etc…
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día, etc.

FICHA FÁRMACO

26

VINORELBINA ORAL

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación:
  - Cáncer de pulmón no microcítico estadio III o IV, en monoterapia o en combinación con carboplatino o cisplatino.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Primeras tres administraciones: 60 mg/m² de superficie corporal, administradas una vez por semana.
  - Siguientes administraciones: Se recomienda incrementar la dosis a 80 mg/m² una vez por semana, excepto en aquellos pacientes cuyo recuento de neutrófilos haya descendido una vez por debajo de 500/mm3 o se sitúe más de una vez entre 500 y 1000/mm3 durante las tres primeras administraciones de 60 mg/m².
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Para cualquier administración en que se ha previsto administrar 80 mg/m², si el recuento de neutrófilos desciende por debajo de 500/mm3 o se sitúa más de una vez entre 500 y 1000/mm3, la administración debería retrasarse hasta la recuperación y la dosis reducirse de 80 a 60 mg/m² por semana durante las siguientes 3 administraciones.
  - Es posible incrementar nuevamente la dosis de 60 a 80 mg/m^2 por semana, si el recuento de neutrófilos no ha descendido por debajo de 500/mm3, o no se ha situado más de una vez entre 500 y 1000/mm3 durante las 3 administraciones en dosis de 60 mg/m^2, según se ha especificado previamente respecto de las primeras 3 administraciones.
- REVISAR:
  - Superficie corporal ≥ 2 m² → Dosis total nunca debería exceder de 120 mg /semana a la dosis de 60 mg/m² y 160 mg por semana a 80 mg/m².
  - Insuficiencia hepática moderado (bilirrubina entre 1,5 y 3 x LSN, independientemente de los niveles de ALT y AST) → Administrar a una dosis de 50 mg/m²/semana.
  - Insuficiencia hepático grave → No administrarse.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrarse solamente por vía oral.
  - Debe tragarse con agua, sin masticar, ni chupar la cápsula. Se recomienda tomar la cápsula con algo de comida.
  - No debe tomar la cápsula blanda con una bebida caliente ya que podría disolver la cápsula rápidamente.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Vacunación.
    - Contraindicación de la Vacuna de la fiebre amarilla: riesgo de enfermedad vacunal sistémica fatal.
  - No recomendadas, Vacunas vivas atenuadas, por riesgo de enfermedad vacunal sistémica, posiblemente fatal. Este riesgo está aumentado en pacientes que están inmunodeprimidos por su enfermedad subyacente. Se recomienda usar una vacuna inactivada si existe (poliomielitis).
  - Interacciones a nivel de metabolismo.
    - Si se usan antocoagulantes orales, se recomienda monitorizar estrechamente el INR.
    - Fenitoína: riesgo de exacerbación de convulsiones resultante del descenso de la absorción digestiva de fenitoína por un citotóxico, o de pérdida de la eficacia del citotóxico debido al aumento del metabolismo hepático por la fenitoína.
    - Combinación con potentes inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (como ketoconazol, itraconazol) puede aumentar las concentraciones de vinorelbina en sangre.
    - Combinación con potentes inductores de la isoenzima CYP3A4 (p.ej. rifampicina) puede disminuir las concentraciones sanguíneas de vinorelbina.
  - Interacciones a nivel de toxicidad hematológica.
    - Ciclosporina, tacrolimus: excesiva inmunodepresión con riesgo de linfoproliferación.
    - Medicamentos con toxicidad conocida en la médula ósea→ incrementa las reacciones adversas mielosupresoras.
  - Otros.
  - Mitomicina C→ Riesgo de broncoespasmos y disnea aumentados, en raros casos se ha observado una neumonía intersticial.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA), NEUTROPENIA, RIESGO DE INFECCIONES	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
TRASTORNOS NEUROSENSORIALES, NEUROMOTORES	• Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
HIPERTENSIÓN, HIPOTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar al médico.
NÁUSEAS, VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
ALOPECIA LEVE	• El pelo vuelve a crecer cuando se termine el tratamiento. • Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello.
ARTRALGIA, MIALGIA, DOLOR DE CABEZA	• Consultar al médico. Puede probar a tomar paracetamol cada 6/8 horas (máximo 4 gramos al día).
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).

PRECAUCIONES:

- Sobredosis → Hipoplasia de médula ósea a veces asociada con infección, fiebre, íleo paralítico y trastornos hepáticos.
- Conducir y utilizar máquinas, debido a sus efectos adversos.
- En caso de vómito a las pocas horas de la toma del fármaco, no repetir nunca la administración de esta dosis.

- No debe administrarse concomitantemente con radioterapia si el campo de tratamiento incluye el hígado.
- Debe tenerse especial cuidado al prescribir este fármaco a pacientes.
  - Con antecedentes de cardiopatía isquémica.
  - Con bajo estado funcional.
- Contraindicación: Recuento de neutrófilos < 1500/mm3 o infección grave actual o reciente (en periodo de 2 semanas). Recuento de plaquetas < 100000/mm³.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco.
  - Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). Mantener el blíster perfectamente cerrado.
  - Para abrir el envase:
    - Cortar el blíster a lo largo de la línea punteada negra.
    - Quitar la lámina de plástico blando.
    - Empujar la cápsula a través de la lámina de aluminio.
- Las cápsulas alteradas no deben tragarse y deben devolverse a la farmacia o al médico para que sigan el procedimiento habitual de destrucción de la vinorelbina.
- Educación antitabáquica.
- Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.
- Interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento.
- En hombres: riesgo de infertilidad irreversible → Buscar asesoramiento para conservar esperma.
- Se aconseja a los hombres no que no conciban un hijo durante el tratamiento y hasta 3 meses como mínimo después de finalizar éste.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
27

ERLOTINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación:
  - Tratamiento de primera línea en CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR.
  - Tratamiento de mantenimiento en CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR y enfermedad estable después de un régimen quimioterápico de primera línea.
  - Tratamiento de segunda línea o posteriores en CPNM localmente avanzado o metastásico con al menos, un tratamiento quimioterápico previo. En pacientes con tumores sin mutaciones activadoras de EGFR, erlotinib está indicado cuando otras opciones de tratamiento no se consideran adecuadas.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 150 mg al día.
- AJUSTES DE DOSIS: En caso de necesidad de ajuste, podrá reducirse en fracciones de 50 mg.
  - 100 mg al día y por último 50 mg/día
  - Insuficiencia hepática: no requiere ajuste de dosis en leve o moderada. No se recomienda su uso en disfunción hepática grave (AST/SGOT y ALT/SGPT > 5x ULN).
  - Insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis en leve o moderada. No se recomienda en insuficiencia renal grave.
  - Tratamiento concomitante de erlotinib con inductores potentes del CYP3A4: Se debe considerar un aumento en la dosis hasta 300 mg siempre que su seguridad sea monitorizada estrechamente y si ésta se tolera bien durante más de dos semanas. Se podría considerar un aumento a 450 mg con una monitorización estrecha de seguridad.
- REVISAR:
  - Estado EGFR al inicio de la terapia.
  - Función hepática.
  - Función renal.
  - Electrolitos séricos (en pacientes con riesgo de deshidratación).
  - Valores de INR en pacientes anticoagulados con derivados cumarínicos.

ADMINISTRACIÓN:

- Se deben tomar sin alimentos. Se recomienda tomar al menos una hora antes o dos horas después de la ingesta de alimentos.
- Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- No se recomienda el uso de "protectores gástricos" (omeprazol, ranitidina, antiácidos). Consulte con su médico o farmacéutico.
- En caso de olvido, tomar la medicación tan pronto como sea posible. En caso de estar próximo a la toma siguiente, no tomar la dosis olvidada y esperar a la siguiente toma para continuar con el tratamiento. No tomar una dosis doble para compensar la olvidada.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Tabaco: reduce los niveles de erlotinib. Se debe dejar de fumar antes de iniciar el tratamiento.
  - AINEs, anticoagulantes cumarínicos: elevaciones en el INR y hemorragias. Monitorizar estrechamente.
  - Inhibidores de la bomba de protones: posible reducción de la absorción de erlotinib. Debe evitarse la administración conjunta.
  - Antiácidos, antagonistas H2: posible reducción de la absorción de erlotinib. En el caso necesario de uso de los antiácidos, se deben tomar al menos 4 h antes o 2 h después de la dosis diaria de erlotinib. En el caso de los anti H2, tomar erlotinib al menos 2 h antes o 10 h después del antisecretor gástrico.
  - Estatinas: la administración conjunta aumenta el riesgo de miopatías (rabdiomiolisis).
  - Inductores de CYP3A4: rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hipérico.
  - Inhibidores de CYP1A2 y CYP3A4: ciprofloxacino, antifúngicos azólicos, inhibidores de la proteasa, macrólidos.
  - Inhibidores de la glicoproteina P: ciclosporina, verapamilo.
  - Sustratos de UGT1A1: erlotinib es un inhibidor de UGT1A1. Los pacientes con bajos niveles de expresión de UGT1A1 o alteraciones genéticas de la glucuronidación (por ej. enfermedad de Gilbert) pueden tener un aumento de la concentración de bilirrubina en suero y deben ser tratados con precaución.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
RASH, TRASTORNOS VESICULARES Y EXFOLIATIVOS DE LA PIEL	• Protección solar (FPS de 30 o superior). Uso de jabones suaves y crema hidratantes. • Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada. En caso de vesículas y exfoliación, hacer diagnóstico de infección en la piel y tratamiento antibiótico tópico.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
SEQUEDAD OCULAR, QUERATITO-CONJUNTIVITIS	• Uso de lágrimas artificiales.
ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL	• Ante síntomas pulmonares inexplicables nuevos y/o progresivos (disnea, tos, fiebre) se debe interrumpir el tratamiento hasta realización de prueba diagnóstica. Si se diagnostica de EPI se debe suspender el tratamiento.

PRECAUCIONES:

- Si toma anticoagulantes cumarínicos o estatinas.
- Si usa lentes de contacto o tiene antecedentes de problemas en los ojos.
- Si presenta insuficiencia renal o hepática.
- Si fuma.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Educación antitabáquica
- Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones con parejas en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 2 semanas después.
- Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
- Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
28

GEFITINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación: En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras de EGFR-TK.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 250 mg una vez al día.
- AJUSTES DE DOSIS: Los pacientes con diarrea mal tolerada o reacciones adversas cutáneas pueden interrumpir brevemente el tratamiento (hasta 14 días) y reintroducir después a una dosis de 250 mg. Los pacientes que no puedan tolerar el tratamiento tras la interrupción de la terapia, deben suspender el tratamiento definitivamente.
  - No requiere ajuste de dosis por insuficiencia renal ni hepática, ni por edad avanzada.
  - No requiere ajustes de dosis en metabolizadores lentos del CYP2D6.
- REVISAR:
  - Función hepática. Monitorizar en IH moderada o grave para detectar RAM por aumento de concentración del gefitinib.
  - En pacientes anticoagulados, monitorización del INR.

ADMINISTRACIÓN:

- Vía oral, con o sin alimentos, aproximadamente a la misma hora cada día. Los comprimidos deben ser tragados enteros con agua.
- No tomar protectores gástricos, 2 horas antes o una hora después de la toma de gefitinib.
- Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- En casos de problemas de deglución, los comprimidos, sin triturar, se pueden dispersar en medio vaso de agua (no deben usarse otros líquidos). Se debe remover el vaso hasta que el comprimido se disperse (esto puede llevar hasta 20 min). Se debe beber inmediatamente después de su dispersión (en 60 minutos).
- El vaso se debe enjuagar con medio vaso de agua que debe beberse también. Puede administrarse por sonda nasogástrica o gastrostomía.
- Ante el olvido de una dosis, debe tomarse tan pronto como el paciente se acuerde. Si han pasado más de 12 h, el paciente no debe tomar la dosis olvidada. No tomar dosis doble para compensar.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Anticoagulantes orales: riesgo de hemorragias y elevación del INR.
  - Inhibidores de CYP3A4: ketoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, inhibidores de la proteasa.
  - Inductores de CYP3A4: fenitoína, carbamacepina, rifampicina, barbitúricos, Hierba de San Juan.
  - Fármacos que elevan el pH gástrico: espaciar el tiempo entre las tomas.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
REACCIONES CUTÁNEAS	• Usar agua tibia y jabones suaves. No usar productos que contengan alcohol o resequen. la piel. Correcta hidratación de la piel. Protección solar. Cuidado de manos y uñas.
PÉRDIDA DEL APETITO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas frecuentes y pequeñas durante todo el día.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).

PRECAUCIONES:

- En pacientes con aclaramiento de creatinina ≤20 ml/min, administrar con precaución.
- Si se presenta un empeoramiento de los síntomas respiratorios como disnea, tos y fiebre, dejar de tomar Gefitinib y consultar con el médico.
- Si se presenta inflamación y dolor ocular, lagrimeo, visión borrosa, sensibilidad a la luz y/o enrojecimiento ocular, acudir inmediatamente a un oftalmólogo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
    - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
    - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 17 días tras finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
    - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
    - Seguimiento de visitas.
    - Preguntar directamente al paciente.

FICHA FÁRMACO

29

AFATINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación:
  - Pacientes adultos naïve (sin tratamiento previo) a inhibidores de la tirosin quinasa (ITK) del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.
  - Pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico de histología escamosa que progrese durante o tras quimioterapia basada en platino.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 40 mg una vez al día.
- AJUSTES DE DOSIS: La aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporal/definitiva del tratamiento. Si reacción adversa grado 2 (prolongado o intolerable) o grado 3 interrumpir tratamiento hasta alcanzar grado 0/1 y reanudar con disminuciones de dosis en fracciones de 10 mg.
  - Se puede considerar aumentar la dosis hasta un máximo de 50 mg/día en aquellos pacientes que toleran la dosis de 40 mg/día en el primer ciclo.
  - Insuficiencia hepática: no hay que ajustar en casos de insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda su uso en la insuficiencia hepática grave.
  - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste inicial de dosis. No se recomienda en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 15 ml/min o en diálisis.
- REVISAR:
  - Estado EGFR al inicio de la terapia.
  - Bioquímica y hemograma.
  - Función Pulmonar.
  - Función hepática.
  - Función cardíaca: FEVI.

ADMINISTRACIÓN:

- Se deben tomar sin alimentos. No tomar alimentos al menos 3 h antes y 1 h después de tomar afatinib.
- Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- Si no se pueden tragar, se pueden dispersar en 100 ml de agua no carbonatada. Poner el comprimido sin machacar en agua y mover durante unos 15 min hasta que se disuelve, luego tragar inmediatamente. Añadir la misma cantidad de agua por si quedara algún residuo y tragar. También se puede administrar por sonda.
- Si se ha olvidado tomar una dosis, tomarla lo antes posible. Si falta menos de 8h para la siguiente dosis, no tomarla. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores o inhibidores potentes de la glicoproteína-P, ya que afatinib es su sustrato. Se recomienda tomar los inhibidores potentes de la gp-P en dosis fraccionadas, dejando una separación de 6 h o 12 h con respecto a la toma del afatinib.
  - Se debe tomar con precaución fármacos sustratos del transportador BCRP, ya que afatinib es un inhibidor de este transportador.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
RASH, SEQUEDAD DE LA PIEL	• Hidratación de la piel y protección solar. • Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada. • Usar champús y jabones suaves, y cremas hidratantes.

NÁUSEAS Y VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
EPISTAXIS	• Sentarse derecho. • Respirar por la boca y no taponar la nariz. • A continuación, comprimir la nariz durante 5 min.
PARONIQUIA (INFLAMACIÓN DE LAS UÑAS)	• Protección de pies y manos: evitar manicuras/pedicuras, evitar manos en remojo (usar guantes), uso de zapato holgado.

PRECAUCIONES:

- Se recomienda un control más estrecho en mujeres, pacientes con bajo peso corporal o con insuficiencia renal pues se han notificado una mayor exposición al fármaco.
- En pacientes con factores de riesgo cardiacos y pacientes con enfermedades que pueden afectar la FEVI, se debe considerar la monitorización de la función cardiaca.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento ya que afatinib contiene lactosa.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
    - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
    - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta 1 mes después.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
    - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
    - Seguimiento de visitas.
    - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
30

OSIMERTINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación:
  - Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del EGFR.
  - Tratamiento de pacientes adultos con CPNM localmente avanzado o metastásico con mutación postiva del receptor EGFR T790M. Financiado únicamente en caso de progresión a primera línea de EGFR ITK o cuando estos no están indicados.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 80 mg una vez al día.
- AJUSTES DE DOSIS: La aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporal/definitiva del tratamiento. En caso de reacción adversa grado 3 o superior suspender durante hasta 3 semanas, si después mejora a grado 0-2 reanudar a dosis habitual o a dosis reducida.
  - Si es necesario la reducción de dosis, se debe reducir a 40 mg una vez al día.
  - Insuficiencia hepática: no hay que ajustar en casos de insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda su uso en la insuficiencia hepática grave.
  - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de dosis. No hay datos con aclaramientos de creatinina inferiores a 15 ml/min o en diálisis.
- REVISAR:
  - Estado EGFR al inicio de la terapia.
  - Hemograma.
  - Función hepática.
  - Función cardiaca: FEVI y ECG (Si el intervalo QTc >500 ms en 2 ECG independientes se debe suspender el tratamiento, reiniciando a dosis reducida).
  - Función pulmonar: Si toxicidad pulmonar, suspender tratamiento.

ADMINISTRACIÓN:

- Se puede tomar con o sin alimentos.
- Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- Si el paciente no puede tragar, se puede dispersar en 50 ml de agua. Se pone el comprimido sin machacar en agua y se agita hasta que se disuelve, luego tragar inmediatamente. Añadir la misma cantidad de agua por si quedara algún residuo y tragar.
- Se puede administrar por sonda nasogástrica: igual que el proceso anterior, pero utilizar 15 ml para dispersar y otros 15 ml para los enjuagues de residuos. Administrar en los 30 minutos posteriores a su dispersión.
- Si se ha olvidado tomar una dosis, tomarla lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, esperar a la siguiente toma. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Inductores potentes de CYP3A4: Fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, rifampicia, anticonceptivos orales, Hierba de San Juan. Con inhibidores del CYP3A4 no se observó un efecto clínicamente significativo. Contraindicada la hierba de San Juan.
  - El osimertinib inhibe la BCRP y la Gp-P, por lo que hay que tener precaución si se administra con sustratos de estas proteínas: rosuvastatina, bosentan,efavirenz y etravirina, dabigatrán y digoxina.
  - No administrar con fármacos que prolonguen el intervalo QT.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.

MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
RASH, SEQUEDAD DE LA PIEL	• Hidratación de la piel y protección solar. • Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada. • Usar champús y jabones suaves, y cremas hidratantes.
PARONIQUIA (INFLAMACIÓN DE LAS UÑAS)	• Protección de pies y manos: evitar manicuras/pedicuras, evitar manos en remojo (usar guantes), uso de zapato holgado.

PRECAUCIONES:

- En los pacientes con Enfermedad pulmonar intersticial (EPI), EPI inducida por fármacos o cualquier indicio de EPI el tratamiento con osimertinib estaría contraindicado.
- En pacientes con factores de riesgo cardiaco se debe realizar una monitorización estrecha y en aquellos con síndrome de QT largo congénito estaría contraindicado el uso de osimertinib.
- Monitorizar estrechamente a los pacientes con edad avanzada (> 65años) o con bajo peso (<50 Kg).

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
  - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 2 meses y 4 meses respectivamente tras finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
31

DACOMITINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación: Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 45 mg una vez al día.
- AJUSTES DE DOSIS: Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Consultar ficha técnica.
  - Si se requiere modificaciones de la dosis, se debe realizar en reducciones de 15 mg.
  - Insuficiencia hepática: no hay que ajustar dosis en caso de insuficiencia leve o moderada (Child Pugh A o B). No se recomienda en caso de insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).
  - Insuficiencia renal: no hay que ajustar dosis en caso de insuficiencia leve o moderada. No hay datos y por lo tanto no se pueden hacer recomendaciones en caso de insuficiencia grave o paciente en hemodiálisis.
- REVISAR:
  - Estado EGFR al inicio de la terapia.
  - Hemograma.
  - Función hepática: realizar analítica de la función hepática de manera periódica (elevación transaminasas).
  - Función pulmonar: si toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial), suspender tratamiento.

ADMINISTRACIÓN:

- Se puede tomar con o sin alimentos.
- Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- Si vomita o se ha olvidado tomar una dosis, tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Evitar la administración de los inhibidores de la bomba de protones, ya que reducen su absorción. En caso de los anti-H2, administrar Dacomitinib 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H2.
  - Dacomitinib es inhibidor del citocromo CYP2D6: evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por este citocromo (dextrometorfano, procainamida, pimozida, tioridazina).

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
RASH, SEQUEDAD DE LA PIEL	• Hidratación de la piel y protección solar. • Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada. • Usar champús y jabones suaves, y cremas hidratantes. • Si aparición de erupciones o afecciones exfoliativas, acudir al médico para inicio de tratamiento antibiótico, emoliente y esteroideo.
NÁUSEAS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
CONJUNTIVITIS	• No tocar los ojos con las manos sucias. • Lavados con suero fisiológico frío o lágrimas artificiales sin conservante.
PARONIQUIA (INFLAMACIÓN DE LAS UÑAS)	• Protección de pies y manos: evitar manicuras/pedicuras, evitar manos en remojo (usar guantes), uso de zapato holgado.

PRECAUCIONES:

- Insuficiencia hepática.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento ya que dacomitinib contiene lactosa.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
    - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
    - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 17 días tras finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
    - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
    - Seguimiento de visitas.
    - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
32

CRIZOTINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación:
  - Pacientes con CPNM avanzado con ALK positivo, en primera o posteriores líneas.
  - Pacientes con CPNM avanzado positivo para ROS1.

DOSIS:

- **DOSIS RECOMENDADA:** una cápsula de 250 mg cada 12 horas (500 mg/día).
- **AJUSTES DE DOSIS:** en líneas generales la reducción de dosis para el manejo de eventos adversos se hará de la siguiente forma:
  - Primera reducción de dosis: 200 mg cada 12 horas.
  - Segunda reducción de dosis: 250 mg/día.
  - Si el paciente no tolera esta última reducción de dosis, se deberá suspender permanentemente el tratamiento con crizotinib.
- En cualquier caso, se deberá tener en cuenta el tipo de evento adverso a la hora de realizar dichas reducciones según las siguientes recomendaciones:
  - Toxicidad hematológica grado 3-4: interrumpir el tratamiento hasta recuperación a grado ≤ 2. Reiniciar a la misma dosis en caso de grado 3 o a la siguiente dosis más baja en caso de grado 4.
  - Elevación de ALT o AST grado 3-4 con elevación de bilirrubina total grado ≤ 1: interrumpir hasta recuperación a grado ≤ 1 o a la situación basal. Reiniciar con 250 mg/día y aumentar a 200 mg/12 horas si tolerancia.
  - Elevación de ALT o AST de grado 2, 3 o 4 con elevación de bilirrubina total de grado ≥ 2: suspensión definitiva de crizotinib.
  - Bradicardia grado 2-3: interrupción de crizotinib hasta recuperación a grado ≤ 1. Si se detectan y se interrumpen/ajustan otros fármacos en el tratamiento del paciente que puedan contribuir a dicha bradicardia, reintroducir crizotinib a la dosis anterior. En caso contrario, reiniciar con una dosis menor.
  - Bradicardia grado 4: suspensión permanente de crizotinib si no se identifica ningún medicamento en el tratamiento del paciente que pueda contribuir a dicha bradicardia. Interrumpir hasta recuperación a grado ≤ 1 con reinicio de crizotinib a dosis de 250 mg/día si se interrumpen o ajustan otros fármacos que puedan contribuir a la aparición de bradicardia.
  - Prolongación del intervalo QTc grado 3: interrumpir hasta recuperación a grado ≤ 1 y reiniciar a dosis con la siguiente dosis más baja.

- Prolongación del intervalo QTc grado 4: suspensión permanente de crizotinib.
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento: suspensión permanente si se confirma su relación con el tratamiento.
- Trastorno ocular de grado 4: interrumpir el tratamiento durante la evaluación de la pérdida de visión.
- Insuficiencia hepática: Es necesario iniciar con dosis reducida de crizotinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada (200 mg/ 12 h) e insuficiencia hepática grave (250 mg/24h).
- Insuficiencia renal: En insuficiencia renal grave sin hemodiálisis iniciar con crizotinib 250 mg/día y aumentar pasadas cuatro semanas a 200 mg dos veces al día según tolerabilidad.

- REVISAR:
  - Estado mutacional de ALK y ROS1 al inicio de la terapia.
  - Función hepática al inicio del tratamiento para un adecuado ajuste de dosis.
  - Aparición de toxicidad para un adecuado ajuste del tratamiento en función de la gravedad.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar crizotinib dos veces al día (cada 12 horas) con o sin alimentos.
- Fijar las horas de administración con el paciente/cuidador ___:___ h.
- Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.
- En caso de vómitos, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe continuar con la siguiente dosis de la pauta de tratamiento.
- En caso de olvido de dosis, tomar la medicación tan pronto como sea posible, excepto si se encuentra a menos de 6 horas de la siguiente dosis.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

- INTERACCIONES:
  - Sustrato de CYP3A: evitar el uso concomitante de medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes o moderados de este enzima ya que pueden dar lugar a un aumento o disminución de la concentración plasmática de crizotinib, respectivamente. También evitar su uso concomitante con sustratos principales o con estrecho margen terapéutico de CYP3A.
  - Fármacos con efecto bradicárdico, prolongación del intervalo QTc y/o antiarrítmicos: evitar su uso en combinación con crizotinib.
  - Pomelo o zumo de pomelo: se deben evitar, pueden aumentar la concentración plasmática de crizotinib.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
VÓMITOS O DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
NÁUSEAS	• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
ALTERACIÓN DE LA VISIÓN	• Evaluación oftalmológica
DISGEUSIA	• Beber abundante agua (23 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
EDEMAS	• Usar ropa ligera y cómoda. • Elevar los miembros hinchados y evitar cruzar las piernas al sentarse. • Hacer ejercicio suave (caminar). • Reducir el aporte de sal en la dieta.
BRADICARDIA, ALTERACIONES CARDIACAS	• Consultar al médico.
ALTERACIONES HEPÁTICAS	• Control analítico cada semana durante los primeros 2 meses, después mensual.
EPI/NEUMONITIS	• Consultar al médico, monitorizar estrechamente.
NEUTROPENIA	• Seguimiento analítico.
ALTERACIÓN FUNCIÓN RENAL	• Seguimiento analítico.

PRECAUCIONES:

- Insuficiencia hepática.
- Pacientes con alteraciones del ritmo cardiaco.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento con crizotinib y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de tomar el fármaco a la misma hora todos los días.
- Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco:
  - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento con crizotinib y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
33

ALECTINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación:
  - Pacientes con CPNM avanzado con ALK positivo, en primera línea o tras fracaso a crizotinib.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 600 mg (4 cápsulas de 150 mg) cada 12 horas (dosis diaria total 1200 mg).
- AJUSTES DE DOSIS: requiere un ajuste inicial para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) que recibirán 450 mg dos veces al día (900 mg en total).
- En líneas generales, la reducción de dosis para el manejo de eventos adversos se hará siguiendo el siguiente esquema:
  - Primera reducción de dosis: 450 mg cada 12 horas.
  - Segunda reducción de dosis: 300 mg cada 12 horas.
  - Si el paciente no tolera esta última reducción de dosis, se deberá suspender permanentemente el tratamiento con alectinib.
- En cualquier caso, se deberá tener en cuenta el tipo de evento adverso a la hora de realizar dichas reducciones según las siguientes recomendaciones:
  - Elevación ALT o AST grado ≥ 3 (> 5 veces LSN) con bilirrubina total ≤ 2 veces LSN: suspender administración hasta recuperación de valores normales. Reiniciar con reducción de dosis.
  - Elevación ALT o AST grado ≥ 2 (> 3 veces LSN) con bilirrubina total > 2 veces LSN: suspensión permanente del fármaco.
  - Bradicardia grado 2-3: interrupción de alectinib hasta recuperación a grado ≤ 1. Si se detectan y se interrumpen/ajustan otros fármacos en el tratamiento del paciente que puedan contribuir a dicha bradicardia, reintroducir alectinib a la dosis anterior. En caso contrario, reiniciar con una dosis menor.
  - Bradicardia grado 4: suspensión permanente de alectinib si no se identifica ningún medicamento en el tratamiento del paciente que pueda contribuir a dicha bradicardia. Interrumpir hasta recuperación a grado ≤ 1 con reinicio de alectinib a dosis reducida si se interrumpen o ajustan otros fármacos que puedan contribuir a la aparición de bradicardia.
  - Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento: suspensión permanente si se confirma su relación con el tratamiento.

- Elevación de CPK > 5 veces LSN: interrumpir temporalmente hasta recuperar el estado inicial o ≤ 2,5 veces LSN. Reintroducir el fármaco con la misma dosis.
- Elevación de CPK > 10 veces LSN o una segunda elevación de 5 veces LSN: interrumpir temporalmente hasta recuperar el estado inicial o ≤ 2,5 veces LSN. Reintroducir alectinib con reducción de dosis.

- Insuficiencia renal: No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal leve o moderada.
- REVISAR:
  - Estado mutacional de ALK al inicio de la terapia.
  - Función hepática al inicio del tratamiento para un adecuado ajuste de dosis.
  - Aparición de toxicidad para un adecuado ajuste del tratamiento en función de la gravedad.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar alectinib dos veces al día (cada 12 horas) con alimentos.
- Fijar las horas de administración con el paciente/cuidador __:__ h.
- Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.
- En caso de vómitos, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe continuar con la siguiente dosis de la pauta de tratamiento.
- En caso de olvido de dosis, tomar la medicación tan pronto como sea posible, excepto si se encuentra a menos de 6 horas de la siguiente dosis.
- En pacientes en los que por su situación sea inviable la administración con comida se puede utilizar la pauta continuada alternativa de administración con estómago vacío (no alternar toma con comida y sin comida). En este caso será necesario un ajuste de dosis a 750 mg o 450 mg diarios tomados con estómago vacío para pacientes tratados con 450 mg o 300 mg con comida, respectivamente.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

- INTERACCIONES:
  - Sustrato de CYP3A: evitar el uso concomitante de medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes de este enzima ya que pueden dar lugar a un aumento o disminución de la concentración plasmática de alectinib, respectivamente.
  - Pomelo, zumo de pomelo o naranjas de Sevilla: se deben evitar, pueden aumentar la concentración plasmática de alectinib.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
VÓMITOS O DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
NÁUSEAS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
FOTOSENSIBILIDAD	• Proteger la piel del sol utilizando cremas con protección alta y ropa adecuada. • Evitar baños calientes prolongados y lociones cutáneas con alcohol.
DISGEUSIA	• Beber abundante agua (23 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
EDEMAS	• Usar ropa ligera y cómoda. • Elevar los miembros hinchados y evitar cruzar las piernas al sentarse. • Hacer ejercicio suave (caminar). • Reducir el aporte de sal en la dieta.
ANEMIA	• Seguimiento analítico. • Planificar las actividades diarias y hacer algo de ejercicio. • Descansar durante el día, en períodos cortos (1015 minutos).
MIALGIAS, SENSIBILIDAD O DEBILIDAD MUSCULAR	• Consultar al médico inmediatamente.
BRADICARDIA, ALTERACIONES CARDIACAS	• Consultar al médico.
ALTERACIONES HEPÁTICAS	• Control analítico cada 2 semanas durante los primeros 3 meses, después seguimiento periódico.
EPI/NEUMONITIS	• Consultar al médico, monitorizar estrechamente.

PRECAUCIONES:

- Insuficiencia hepática.
- Pacientes con alteraciones del ritmo cardiaco.
- Cada cápsula contiene 33,7 mg de lactosa y 6 mg de sodio.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de tomar el fármaco con comida, ya sea una comida ligera o completa, y a la misma hora todos los días.
- Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco:
  - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento con alectinib y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento. La eficacia de los anticonceptivos orales puede verse reducida cuando se administran de forma concomitante.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA FÁRMACO

34

CERITINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación: pacientes con CPNM avanzado con ALK positivo, en primera línea o tras fracaso a crizotinib.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 3 cápsulas de 150 mg en una sola dosis diaria (450mg/día).
- AJUSTES DE DOSIS: en caso de insuficiencia hepática grave, la dosis inicial será de aproximadamente 1/3 de la dosis habitual (siempre intentando ajustarse al múltiplo más cercano a 150 mg).
- Se puede necesitar una interrupción y/o reducción temporal de la dosis para el manejo de los siguientes eventos adversos:
  - Náuseas, vómitos o diarrea incontrolables a pesar de tratamiento óptimo: suspender la administración de ceritinib hasta su resolución y reiniciar a una dosis reducida en 150 mg con respecto a la basal.
  - Aumento ALT/AST > 5 veces LSN con bilirrubina total ≤ 2 veces LSN: suspender administración hasta recuperación de valores normales. Reiniciar con reducción de dosis de 150 mg.
  - Aumento ALT/AST > 3 veces LSN con bilirrubina total > 2 veces LSN: suspensión permanente del fármaco.
  - Bradicardia (> 60 ppm): interrupción de ceritinib. Si se detectan otros fármacos en el tratamiento del paciente que puedan contribuir a dicha bradicardia, se deberán suspender/ajustar la dosis de éstos y reintroducir ceritinib con una reducción de 150 mg en caso de resolución de la bradicardia (grado ≤ 1 o frecuencia superior o igual a 60 ppm). En caso de recurrencia la suspensión de ceritinib será permanente.
  - Intervalo QTc superior a 500 ms en 2 ECG separados: suspensión del fármaco hasta que el intervalo QTc sea < 481 ms o recuperación de la situación basal, en cuyo caso se reintroducirá ceritinib con una reducción de dosis de 150 mg.
  - Intervalo QTc superior a 500 ms en 2 ECG independientes/torsade de pointes o taquicardia ventricular o signos/síntomas de arritmia grave: suspensión permanente del fármaco.
  - Hiperglucemia > 250 mg/dL a pesar de tratamiento: interrumpir ceritinib hasta control de la glucemia. Reiniciar a dosis 150 mg inferior a la basal. En caso de no control de la glucemia, suspensión permanente de ceritinib.

- Aumento amilasa o lipasa grado ≥ 3: suspensión hasta resolución a grado 1. Reiniciar ceritinib con reducción de dosis de 150 mg.
- Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de cualquier grado relacionada con el tratamiento: suspensión permanente.

- REVISAR:
  - Estado mutacional de ALK y ROS1 al inicio de la terapia.
  - Función hepática al inicio del tratamiento para un adecuado ajuste de dosis.
  - Aparición de toxicidad para un adecuado ajuste del tratamiento en función de la gravedad.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar ceritinib con comida una vez al día.
- Fijar la hora de administración con el paciente/cuidador ___:___ h.
- Las cápsulas deben tragarse enteras con agua.
- En caso de vómitos, no debe tomar una dosis adicional, sino que debe continuar con la siguiente dosis de la pauta de tratamiento.
- En caso de olvido de dosis, tomar la medicación tan pronto como sea posible, excepto si se encuentra a menos de 12 horas de la siguiente dosis.
- En pacientes en los que por su situación sea inviable la administración con comida se puede utilizar la pauta continuada alternativa de administración con estómago vacío (no alternar toma con comida y sin comida). En este caso será necesario un ajuste de dosis a 750 mg o 450 mg diarios tomados con estómago vacío para pacientes tratados con 450 mg o 300 mg con comida, respectivamente.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Sustrato de CYP3A: evitar el uso concomitante de medicamentos que sean inhibidores o inductores potentes de este enzima ya que pueden dar lugar a un aumento o disminución de la concentración plasmática de ceritinib, respectivamente.
  - Inhibidor potente de CYP3A, débil de CYP2C9: evitar usar medicamentos metabolizados por estas enzimas, siempre que sea posible.
  - Usar con precaución medicamentos que sean sustratos de CYP2A6 y CYP 2E1.

- Sustrato de P-gp: se recomienda precaución con el uso concomitante de inductores e inhibidores de este transportador.
- Medicamentos que pueden afectar el pH gástrico: ceritinib tiene una solubilidad pH-dependiente por lo que puede disminuir su biodisponibilidad. Se recomienda precaución con el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones. No existen datos con el uso concomitante de antiácidos o de bloqueantes H_2. Se recomiendo separar la toma antiácidos y betabloqueantes H_2, de la administración de ceritinib.
- Ceritinib puede prolongar el intervalo QT y debe administrarse con precaución en pacientes que estén en tratamiento con fármacos que provoquen prolongación del intervalo QT.
- Evitar el zumo de pomelo porque puede aumentar la concentración plasmática de ceritinib.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
VÓMITOS O DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
NÁUSEAS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
PÉRDIDA DE APETITO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas frecuentes y pequeñas durante todo el día.
BRADICARDIA	• Consultar al médico.
AUMENTO ALT/AST	• Control analítico cada 2 semanas durante los primeros 3 meses, después mensual.
HIPERGLUCEMIA	• Control periódico de niveles de glucemia. • Consultar al médico.
AUMENTO LIPASA/AMILASA	• Controles periódicos de niveles.
EPI/NEUMONITIS	• Consultar al médico.

PRECAUCIONES:

- Insuficiencia hepática.
- Pacientes con alteraciones del ritmo cardiaco.
- Insuficiencia pancreática.
- Diabetes.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de tomar el fármaco con comida, ya sea una comida ligera o completa, y a la misma hora todos los días.
- Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco:
  - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
  - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento con ceritinib y durante 3 meses después de interrumpir el tratamiento. La eficacia de los anticonceptivos orales puede verse disminuida por ceritinib.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
35

BRIGATINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado, positivo para quinasa de linfoma anaplásico (ALK), en primera línea o tras progresión a crizotinib. (PENDIENTE DE FINANCIACIÓN).

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
    - Dosis inicio: 90 mg una vez al día durante siete días
    - Continuación: 180 mg una vez al día.
- AJUSTES DE DOSIS: Para el manejo de las reacciones adversas puede ser necesario reducciones de dosis o suspensión de tratamiento.
- Los niveles de reducción son:
    - 1er nivel de reducción
        - Dosis de 90 mg/día: 60 mg/día
        - Dosis de 180 mg/día: 120 mg/día,
    - 2º nivel: 90 mg/día,
    - 3ernivel: 60 mg/día.
    - Interrumpir el tratamiento si no se tolera la dosis de 60 mg/día.

- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/Neumonitis: Si aparece en los siete primeros días suspender y reanudar el tratamiento cuando se restablezca el estado inicial. No aumentar a la dosis de 180 mg. Si reaparece suspender definitivamente.

  Si aparece después de los siete primeros días, suspender y reanudar a la misma dosis cuando se restablezca el estado inicial.

  Si EPI o neumonitis grado 2 reanudar con nivel de dosis inferior al previo.

  Si EPI o neumonitis grado 3-4 suspender definitivamente el brigatinib.

- Hipertensión de grado 3 (TAS ≥ 160 mmHg o TAD ≥ 100 mmHg) habiéndose realizado intervención médica y más de un antihipertensivo, se debe interrumpir el tratamiento y reanudar a igual dosis cuando se restablezcan valores normales. Si reaparece suspender y reanudar con reducción de dosis de un nivel.

- Si la hipertensión es grado 4, suspender hasta restablecer valores y continuar con un nivel de reducción de dosis o suspender.
- Bradicardia sintomática: Interrumpir brigatinib y revisar si existe un tratamiento concomitante que pueda tener ese efecto. Si no es así reanudar al restablecer valores normales con un nivel de reducción de dosis.
- Bradicardia grave: Interrumpir. Si no existe medicación concomitante que produzca bradicardia, suspender definitivamente brigatinib.
- Elevación de CPK grado 3: Interrumpir brigatinib hasta reducir valores a grado y reanudar con la misma dosis. Si se vuelve a producir elevación de CPK o es de grado 4 interrumpir brigatinib y reanudar con una reducción de dosis.
- Elevación de la lipasa o amilasa grado 3: Interrumpir brigatinib hasta reducir valores a grado y reanudar con la misma dosis. Si se vuelve a producir elevación de lipasa o amilasa o es de grado 4 interrumpir brigatinib y reanudar con una reducción de dosis.
- Elevación de ALT o AST grado 3: Interrumpir brigatinib hasta reducir al valor inicial y reanudar con una reducción de dosis. Si además del incremento de transaminasas el valor de bilirrubina total es mayor de 2 x LNS, suspender el tratamiento.
- Hiperglucemia grado 3 (> 250 mg/dl) y no se consigue control de la glucemia: Interrumpir brigatinib hasta reducir a valores normales y reanudar con una reducción de dosis.
- Trastorno ocular grado 4: suspender el tratamiento.

  Poblaciones especiales:
- Insuficiencia hepática grave: Se recomienda utilizar una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros siete días y posteriormente, 120 mg una vez al día.
- Insuficiencia renal grave: Se recomienda utilizar una dosis inicial reducida de 60 mg una vez al día durante los primeros siete días y posteriormente, 90 mg una vez al día.
- No requiere ajuste de dosis en pacientes entre 65-85 años, insuficiencia hepática o renal leve/moderada.

- REVISAR:
  - Estado mutacional de ALK.
  - Función hepática y renal al inicio del tratamiento.

ADMINISTRACIÓN:

- Administración por vía oral.
- Los comprimidos se deben tragar enteros y con agua.
- Se puede tomar con o sin alimentos.

- Fijar la hora de administración ___:___ h.
- Si se olvida una dosis o si vomita tras la toma de la dosis, no se debe administrar una dosis adicional y la siguiente dosis se debe tomar a la hora programada.
- Si el tratamiento se interrumpe durante 14 días o más por motivos que no estén relacionados con reacciones adversas, el tratamiento se debe reanudar a la dosis de 90 mg una vez al día durante siete días antes de aumentarla a la dosis previamente tolerada.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de Brigatinib:
    - Inhibidores de CYP3A: Si no se puede evitar el uso concomitante de se debe reducir la dosis de brigatinib en un 50 %, aproximadamente.
    - El pomelo o el zumo de pomelo pueden aumentar la concentración plasmática del brigatinib. Debe evitarse.
  - Pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de brigatinib
    - Inductores del CYP3A: Se debe evitar el uso concomitante con inductores potentes y moderados del CYP3A.
  - Sustratos de CYP3A: Brigatinib puede reducir los niveles plasmáticos de medicamentos que son metabolizados por CYP3A. Debe evitarse la administración concomitante con sustratos de CYP3A con un estrecho margen terapéutico (p. ej., alfentanilo, fentanilo, quinidina, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus), ya que se puede reducir su eficacia.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
NEUMONÍA, INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR	• Si tiene fiebre (> 38 °C) deberá acudir al hospital.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA, CEFALEA	• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.

ALTERACIONES DE LA VISIÓN	• No conducir. • Consultar al médico.
HIPERTENSIÓN, BRADICARDIA, PALPITACIONES	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína . • Consultar al médico.
ELEVACIÓN DE LAS ENZIMAS PANCREÁTICAS	• Monitorizar amilasa y lipasa.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
HEPATOTOXICIDAD	• Monitorizar enzimas hepáticas y bilirrubina.
ERUPCIÓN, PRURITO	• Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada. • Usar champús y jabones suaves, y cremas hidratantes.
ELEVACIÓN DE LA CREATINFOSFOQUINASA (CPK)	• Si siente dolor muscular, molestia o debilidad sin causa aparente informe al médico. Monitorizar los niveles de CPK.
ARTRALGIA, MIALGIA	• Puede tomar paracetamol cada 6/8 horas (máximo 4 g/día) o ibuprofeno para un dolor moderado.

PRECAUCIONES:

- La toxicidad pulmonar o respiratoria es más frecuentes en los primeros siete días de tratamiento. La edad avanzada y un intervalo de tiempo inferior a siete días entre la última dosis de crizotinib y la primera dosis de brigatinib se asociaron incidencia de problemas pulmonares.
- Interrumpir la lactancia durante el tratamiento.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Indicar la importancia de tomar el fármaco a la misma hora todos los días.
- Los comprimidos no deben manipularse para su administración.
- Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco:
  - Mantener en su envase original, a temperatura ambiente, protegido de la luz y la humedad.
  - Debe conservarse el recipiente del desecante dentro del frasco y tener precaución de no tragarlo.
  - Devolver la medicación sobrante a farmacia.

- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: Debe emplearse un método anticonceptivo no hormonal durante el tratamiento con Brigatinib y al menos durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
36

LORLATINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador
- Indicación:
    - Cáncer de pulmón no microcítico avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir: alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o crizotinib y al menos otro TKI ALK.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 100 mg (1 comprimido) vía oral una vez al día hasta progresión o toxicidad inaceptable.
- AJUSTES DE DOSIS: Puede ser necesario reducción de dosis o interrupción del tratamiento por aparición de toxicidad. Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día; segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día. Suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.
    - Hipercolesterolemia grave (colesterol superior a 500 mg/dl) o hipertrigliceridemia grave (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl): Interrumpir el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve. Reiniciar el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib. Si vuelve a aumentar la gravedad reducir un nivel la dosis de lorlatinib.
    - Cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla: Si son de gravedad moderada-grave, interrumpir el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanudar lorlatinib a un nivel de dosis reducido. Toxicidad grado 4 suspender el tratamiento.
    - Aumento de lipasa/ amilasa Grado ≥ 3: Interrumpir el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
    - Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis. En casos leves interrumpir el tratamiento hasta desaparición de los síntomas y reanudar a un nivel de dosis reducido. Para toxicidad ≥ 2 suspender el tratamiento.
    - Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV) grado 1-2. Suspender lorlatinib y reanudar a un nivel de dosis reducido al resolver los síntomas.

- En caso de administración conjunta con un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis de 100 mg de lorlatinib se debe reducir a 75 mg una vez al día. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.
- No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, ni en insuficiencia hepática leve. No se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada o grave.
- No existe recomendación posológica para personas de edad avanzada.

▸ REVISAR:

- Estado mutacional de ALK.
- Niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento; en la semana 2, 4 y 8 después de iniciar y regularmente a partir de entonces. Electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento y mensualmente. FEVI. Niveles de lipasa y amilasa.

ADMINISTRACIÓN:

- Administración oral.
- Fijar la hora de administración con el paciente/ cuidador__:__ h
- Administrar con o sin comidas.
- Los comprimidos se deben tragar enteros. En caso de olvido si quedan 4 o más horas para la siguiente dosis, tome el comprimido y continúe con su horario habitual. Si falta menos de 4 horas no tome el comprimido olvidado.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

▸ INTERACCIONES:

- Contraindicado con inductores potentes del CYP3A4/5 por riesgo de reducción de las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.
- Evitar inductores moderados del CYP3A4/5.
- Evitar sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos (alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus) ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ANEMIA	• Seguimiento analítico. • Planificar las actividades diarias y hacer algo de ejercicio. • Descansar durante el día, en períodos cortos (10-15 minutos).
HIPERCOLESTEROLEMIA HIPERTRIGLICERIDEMIA	• Monitorización de los niveles de colesterol y triglicéridos.
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS: EFECTOS SOBRE EL ESTADO DE ÁNIMO, ALUCINACIONES	• Consulte al médico.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
CEFALEA	• Puede tomar algún analgésico: paracetamol o ibuprofeno.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
NÁUSEAS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
ARTRALGIA MIALGIA	• Consultar al médico. • Puede tomar paracetamol o ibuprofeno.
EDEMA	• Elevar las piernas si está descansando.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
LIPASA ELEVADA AMILASA ELEVADA	• Monitorizar niveles.

PRECAUCIONES:

- Pacientes con niveles altos de colesterol y/o triglicéridos.
- Este medicamento contiene lactosa.
- Precaución al conducir o manejar maquinaria ya que puede producir efectos en el SNC.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco:
  - Mantener en su envase original, a temperatura ambiente, protegido de la luz y la humedad.
  - Los comprimidos no deben manipularse para su administración.
  - Devolver la medicación sobrante a farmacia.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: Los pacientes varones deben emplear métodos anticonceptivos durante el tratamiento con lorlatinib. Debe mantenerse 35 días tras finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA FÁRMACO 37

DABRAFENIB + TRAMETINIB

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación: Tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado con mutación BRAF V600. (INDICACIÓN NO FINANCIADA).

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Dosis Dabrafenib: 150 mg (dos cápsulas de 75 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 300 mg.
  - Dosis Trametinib: 2 mg (1 comprimido de 2 mg) una vez al día.
- AJUSTES DE DOSIS: Para el manejo de las reacciones adversas puede ser necesario reducciones de dosis o suspensión de tratamiento.

  Los niveles de reducción son:

NIVEL DE DOSIS	DOSIS DE DABRAFENIB	DOSIS DE TRAMETINIB
Dosis de inicio	150 mg dos veces al día	2 mg una vez al día
1ª reducción	100 mg dos veces al día	1,5 mg una vez al día
2ª reducción	75 mg dos veces al día	1 mg una vez al día
3ª reducción	50 mg dos veces al día	1 mg una vez al día

- Cuando aparezca toxicidad al tratamiento se debe reducir y/o interrumpir los dos fármacos. Se emplea la siguiente pauta para la reducción:
  - Toxicidad grado 1 ó 2: continuar el tratamiento y monitorizar.
  - Grado 2 (intolerable) ó 3: Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea grado 0-1 y reducir a dosis 1 nivel.
  - Grado 4: Suspender o interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad sea grado 0-1 y reducir a dosis 1 nivel.
  - Existen algunos casos en que la toxicidad se asocia a un solo fármaco. En estos casos será necesario reducir la dosis sólo de uno:
    - Pirexia: interrumpir el tratamiento con dabrafenib si temperatura >38, 5º. Reiniciar con igual dosis cuando se resuelva. Fiebre recurrente, reducir un nivel de dosis.

- Uveítis: Aplicar tratamiento local. Si no se resuelve suspender dabrafenib. Reiniciar reduciendo en un nivel de dosis.
- Cáncer no-cutáneo con mutación-RAS-positiva. Valorar beneficios y riesgos del tratamiento con dabrafenib.
- Reducción en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)/Disfunción del ventrículo izquierdo. reducción absoluta de >10% de la FEVI en comparación con la situación basal y que está por debajo del límite inferior normal establecido, es necesario reducir dosis de Trametinib. Si es G3 ó 4, suspender trametinib.
- Oclusión de las venas retinianas (OCV) y desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR). Si se presentan alteraciones de la visión puede ser necesario reducir la dosis de trametinib. En casos confirmados de oclusión de las venas retiniana es necesario suspender trametinib y ocntinuar con dabrafenib.
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / Pneumonitis. Puede requerir la reducción de dosis de trametinib pero en casos confirmados no es necesario reducir la dosis de dabrafenib.

- Insuficiencia renal: No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia renal grave y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajustar la dosis.
- Insuficiencia hepática: No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No existen datos clínicos en sujetos con insuficiencia hepática de moderada a grave y no se ha podido determinar la posible necesidad de ajustar la dosis.

▸ REVISAR: Confirmar estado mutacional BRAF V600 al inicio de la terapia.

ADMINISTRACIÓN:

- Administrar dabrafenib y trametinib tragándolas enteras con agua.
- No mezclar con alimentos ni otros líquedos. Tomar 1 hora antes o dos horas después de las comidas.
- Fijar las horas de administración: ___:___ h.
- Dabrafenib se toma cada 12 horas y Trametinib debe tomarse junto dabrafenib con la dosis de la mañana.
- En caso de vómitos, no debe tomar ninguna dosis adicional y esperar a la siguiente toma.
- En caso de olvido de dosis, tomar la dosis tan pronto como sea posible, pero no si falta menos de 6 horas para la siguiente dosis de dabrafenib o menos de 12 horas para la siguiente dosis de trametinib.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.

INTERACCIONES:

- Dabrafenib es un sustrato de las enzimas metabólicas CYP2C8 y CYP3A4. Precaución cuando se administren inhibidores potentes (ketoconazol, gemfibrozilo, claritromicina, ritonavir, saquinavir, telitromicina, itraconazol, voriconazol, posaconazol, atazanavir). Evitar la coadministración de dabrafenib con inductores potentes de CYP2C8 o CYP3A4 (rifampicinia, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, o Hierba de San Juan, Hypericum perforatum).
- Dabrafenib es un inductor enzimático que incrementa la síntesis de enzimas que metabolizan medicamentos entre las que se incluyen CYP3A4, CYP2Cs y CYP2B6. También puede incrementar la síntesis de transportadores. Podría interaccionar con muchos medicamentos que se eliminen a través del metabolismo o por transporte activo.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
NEOPLASIAS MALIGNAS CUTÁNEAS: CARCINOMA CUTÁNEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS (CCE), MELANOMA	• Seguimiento.
HEMORRAGIAS	• Evitar o vigilar el uso concomitante anticoagulantes o antiplaquetarios.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
DISMINUCIÓN DE LA FEVI	• Monitorizar ECG.
RIESGO DE INFECCIONES. PIREXIA	• Si tª> 38,5ºC consultar al médico.
HIPERTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína . • Consultar al médico.
ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI)/PNEUMONITIS	• Monitorización estrecha. • Consultar al médico si síntomas: tos, disnea, hipoxia.
ALTERACIONES VISUALES	• Revisión oftalmológica si disminución de la visión central, visión borrosa o pérdida de visión.
ERUPCIÓN, ALTERACIONES CUTÁNEAS	• Protegerse del sol. Hidratación. • Seguimiento.
PANCREATITIS	• Seguimiento analítico.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA/ EMBOLISMO PULMONAR	• Acudir a urgencias si síntomas: respiración entrecortada, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas.
NÁUSEAS, VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.

PRECAUCIONES:

- Insuficiencia renal grave y en insuficiencia hepática moderada o grave.
- Pacientes con FEV disminuida.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Indicar la importancia de tomar el fármaco a la misma hora todos los días.
- Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco:
    - Mantenerlo en su envase original, protegido de la luz y la humedad.
    - Dabrafenib se conserva a temperatura ambiente.
    - Trametinib se conserva en frío, entre 2 y 8ºC
- Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas a eficaces durante el tratamiento y durante las 16 semanas siguientes tras interrumpir el tratamiento. Los anticonceptivos hormonales pueden ver disminuida su eficacia por lo que deben emplearse de manera combinada con otra medida.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
    - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
    - Seguimiento de visitas.
    - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
38

ATEZOLIZUMAB
+
CARBOPLATINO
+
ETOPÓSIDO

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación:
  - Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón microcítico avanzado o metastásico. (INDICACIÓN NO FINANCIADA).

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA:
  - Atezolizumab: 1200 mg cada 3 semanas hasta progresión o toxicidad.
  - Carboplatino: se calcula según la fórmula de Calvert y el AUC diana que en este caso es de 5.

    Dosis carboplatino (mg)= AUC diana (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25]

    Se administra el día 1 de cada ciclo hasta completar 4 ciclos.
  - Etopósido: 100 mg/m^2 intravenosos los días 1, 2 y 3 de cada ciclo hasta completar 4 ciclos. Los días 2 y 3 pueden administrarse de forma oral a una dosis de 200 mg/m^2, ajustando a las presentaciones disponibles.
- AJUSTES DE DOSIS:
  - Atezolizumab no requiere ajuste de dosis. En caso de toxicidad inmunomediada (neumonitis, colitis, nefritis, endocrinopatías, hepatitis, reacciones cutáneas, etc.) suspender el tratamiento temporal hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad.
  - Carboplatino: el cálculo inicial de la dosis de carboplatino ya se basa en la función renal del paciente. En pacientes con aclaramiento de creatinina de 15 ml/min o inferiores, no existen datos suficientes para recomendar el tratamiento con carboplatino.

    En caso de toxicidad hematológica, retrasar la administración una semana o hasta que los recuentos de neutrófilos, leucocitos y plaquetas hayan recuperado valores normales. Si se producen episodios sucesivos de toxicidad hematológica, reducir la dosis un 20%.
  - Etopósido:
    - Toxicidad hematológica: igual que carboplatino.
    - Insuficiencia renal: en pacientes con aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min, administrar el 75% de la dosis de etopósido. Si el aclaramiento es < 15 ml/min, reducir la dosis un 50%.

- REVISAR:
  - Niveles de expresión de PD-L1.
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Función tiroidea.
  - Bioquímica con glucemia y electrolitos en suero (potasio, sodio).
  - Tensión arterial.

ADMINISTRACIÓN:

- Atezolizumab se administra en perfusión intravenosa durante 60 minutos. Si la primera infusión es bien tolerada las siguientes pueden administrarse en 30 minutos. La utilización de un filtro de 0,22 µm de baja unión a proteínas es opcional.
- La perfusión de carboplatino se administra durante 15-60 minutos.
- La perfusión de etopósido se administra durante 60 minutos a una concentración que no supere 0,4 mg/ml.
- Las cápsulas de etopósido se toman con el estómago vacío o una hora antes de la comida.
- No administrar junto con otros medicamentos a través de la misma vía de perfusión.
- Protocolo con potencial emetógeno moderado cuando se administre carboplatino, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Se deben evitar corticosteroides sistémicos o inmunosupresores antes de comenzar el tratamiento debido a posible interferencia con la actividad farmacodinámica y eficacia. Sin embargo, en caso de reacciones adversas inmuno-relacionadas con atezolizumab pueden utilizarse.
  - Si para profilaxis antiemética es preciso usar corticosteroides usar a dosis más bajas y menos días posibles.
  - Sustancias nefrotóxicas y ototóxicas (aminoglucósidos, diuréticos del ASA…).

- La vacuna de la fiebre amarilla está estrictamente contraindicada y en general vacunas vivas atenuadas.
- Fenitoína: su uso concomitante con carboplatino está contraindicado ya que éste último puede reducir su absorción digestiva.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
PÉRDIDA DE APETITO O DE PESO	• Comer sus alimentos preferidos. • Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.
VÓMITOS O DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
NÁUSEAS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.
ESTREÑIMIENTO	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
DISGEUSIA	• Beber abundante agua (23 litros al día). • Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. • Comer los alimentos fríos o templados.
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas. • Utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
IRRITACIÓN DE LA PIEL, PICOR, PIEL SECA	• Usar productos hidratantes sin perfume. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
HIPERTENSIÓN O HIPOTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar a su médico.

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si fiebre > 38°C.
DOLOR EN EL PECHO, DIFICULTAD RESPIRATORIA	• Acudir a urgencias.
ALTERACIÓN FUNCIÓN RENAL Y/O HEPÁTICA	• Seguimiento analítico estrecho.

CUALQUIER OTRO SÍNTOMA: DOLOR DE ESTÓMAGO, ORINA OSCURA O CAMBIO DE COLOR, ESPUTOS CON SANGRE, MORATONES O SANGRADO, DOLORES MUSCULARES

Consultar con su médico o farmacéutico

PRECAUCIONES:

- Etopósido está relacionado con un descenso en los niveles de albúmina sérica que puede dar lugar a un mayor riesgo de reacciones adversas.
- Vigilar de cerca pacientes con afecciones preexistentes como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, trastornos respiratorios o endocrinos.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de carboplatino.
- Pueden producirse extravasaciones, explicar que debe avisar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.

FICHA
FÁRMACO
39

CISPLATINO
+
ETOPÓSIDO

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Cáncer de pulmón microcítico.
  - Cáncer de pulmón no microcítico neuroendocrino.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: Existen varios protocolos que contienen la combinación de cisplatino y etopósido para el cáncer de pulmón. Lo más frecuente es usar cisplatino 75 – 100 mg/m^2 día 1 + etopósido 80 – 120 mg/m^2 días 1,2 y 3. Este esquema se repite cada 3 o 4 semanas. Número de ciclos entre 2 y 6.
- La dosis de cisplatino y etopósido se pueden reducir a 50 – 60 mg/m^2 si el paciente recibe radioterapia de manera concurrente.
- En algunos casos, el etopósido de los días 2 y 3 de cada ciclo se administra por vía oral para evitar acudir a hospital de día. En ese caso la dosis de etopósido sería 150 – 200mg/m^2 vía oral, ajustando a las presentaciones disponibles.
- AJUSTES DE DOSIS: En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.
  - Insuficiencia renal: ClCr 10 – 50 ml/min administrar 75% de la dosis de cisplatino y de etopósido, ClCr <10 ml/min administrar 50% de la dosis o plantear alternativa terapéutica. Hemodiálisis: es parcialmente eliminado en la diálisis, administrar 50% post HD de ambos fármacos.
- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Electrolitos en suero.
  - Comorbilidades.

ADMINISTRACIÓN:

- Cisplatino:
  - Administrar mediante perfusión intravenosa entre 30 min y 8 horas. Debe mantenerse una hidratación suficiente de 2 a 12 horas antes de la administración y hasta un mínimo de 6 horas después de la administración de cisplatino. La hidratación es necesaria para provocar suficiente diuresis durante y después del tratamiento con cisplatino. Se realiza por perfusión intravenosa de una de las siguientes soluciones:
  - Hidratación antes del tratamiento con cisplatino: Perfusión intravenosa de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas, con una cantidad total de al menos 1 l. Hidratación después de terminar la administración de cisplatino: Perfusión intravenosa de otros 2 litros a una velocidad de 100-200 ml/hora durante un período de 6 a 12 horas. Puede ser necesaria una diuresis forzada en caso de que el volumen de orina eliminado sea inferior a 100-200 ml/hora después de la hidratación.
  - Deben evitarse las agujas, catéteres, jeringas y todos los materiales para administración intravenosa que contengan aluminio, la solución para perfusión no debe mezclarse con otros fármacos o aditivos.
- Etopósido se administra mediante perfusión intravenosa en 30 a 60 min a una concentración que no supere 0.4 mg/ml.
- Protocolo altamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Sustancias nefrotóxicas, ototóxicas.
  - Vacunas atenuadas.
  - Fenitoína (cisplatino puede reducir la concentración del antiepiléptico.
  - Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger las manos y pies de las temperaturas extremas, utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
NÁUSEAS Y VÓMITOS, ANOREXIA, CAMBIO EN LOS SABORES	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
NEFROTOXICIDAD	• Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
ALOPECIA, PIGMENTACIÓN	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello.
HIPERTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína. • Consultar al médico.
ESTREÑIMIENTO, DOLOR ABDOMINAL	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

PRECAUCIONES:

- Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. Una diuresis de 100 ml/hora o superior tenderá a minimizar la nefrotoxicidad del cisplatino. Esto puede conseguirse mediante hidratación previa con 2 litros de una solución intravenosa adecuada (Solución de cloruro de sodio al 0,9%; Mezcla de solución de cloruro de sodio al 0,9% y solución de glucosa al 5% (1:1)) y una hidratación posterior al cisplatino similar (se recomienda 2.500 ml/m2/24 horas).

- Si la hidratación intensa es insuficiente para mantener una diuresis suficiente, podrá administrarse un diurético osmótico (Ej. Administrar 37,5 g de manitol como solución al 10% (375 ml de solución de manitol al 10%), o mediante administración de un diurético si la función renal es normal. La administración de manitol o un diurético es necesaria también cuando la dosis de cisplatino administrada es superior a 60 mg/m^2 de superficie corporal.). La hiperuricemia y la hiperalbuminemia pueden predisponer a nefrotoxicidad inducida por cisplatino.
- Ototoxicidad y neuropatía periférica: debe hacerse una exploración minuciosa.
- Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente, con deshidratación (se requiere hidratación antes y después de la administración para prevenir una disfunción renal grave), con mielosupresión, con deterioro auditivo preexistente, con neuropatía causada por cisplatino, en período de lactancia, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, en combinación con fenitoína en uso profiláctico.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Pueden producirse extravasaciones, avise inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de la inyección.
- Recomendar al paciente que beba grandes cantidades de líquidos en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino para asegurar una diuresis suficiente Es importante mantener una buena hidratación antes, durante y tras la administración del tratamiento.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA
FÁRMACO
40

CARBOPLATINO
+
ETOPOSIDO

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Histología.
- Indicación:
  - Cáncer de pulmón microcítico.
  - Cáncer de pulmón no microcítico neuroendocrino.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: Existen varios protocolos que contienen la combinación de carboplatino y etopósido para el cáncer de pulmón. Lo más frecuente es usar carboplatino para un AUC de 5-6 (calculado mediante la fórmula de Calvert: Dosis (mg) = objetivo AUC (mg/ml x min) x [FG ml/min + 25] día 1 + etopósido 80 – 120 mg/m^2 días 1,2 y 3. Este esquema se repite cada 3 o 4 semanas, hasta un máximo de 6 ciclos.
- En algunos casos, el etopósido de los días 2 y 3 de cada ciclo se administra por vía oral para evitar acudir a hospital de día. En ese caso la dosis de etopósido sería 150 – 200mg/m^2 vía oral, ajustando a las presentaciones disponibles.
- AJUSTES DE DOSIS: En pacientes con disfunción renal o depresión de la médula ósea, la dosis debe reducirse adecuadamente.
  - Insuficiencia renal: La dosis de carboplatino se calcula mediante fórmula de Calvert que tiene en cuenta la función renal. Si ClCr 10 – 50 ml/min administrar 75% de la dosis de etopósido, ClCr <10 ml/min administrar 50% de la dosis de etopósido o plantear alternativa terapéutica. Hemodiálisis: es parcialmente eliminado en la diálisis, administrar 50% post HD de ambos fármacos.
- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Electrolitos en suero.
  - Comorbilidades.

ADMINISTRACIÓN:

- Carboplatino: Administrar mediante perfusión intravenosa entre 15 y 60 minutos. Protocolo moderadamente emetógeno, es recomendable utilizar profilaxis antiemética con antagonistas del receptor de NK1, antagonistas del receptor de 5HT3 y corticoides según protocolo local.
- Etopósido se administra mediante perfusión intravenosa en 30 a 60 min a una concentración que no supere 0,4 mg/ml.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - Sustancias nefrotóxicas, ototóxicas.
  - Vacunas atenuadas.
  - Fenitoína (cisplatino puede reducir la concentración del antiepiléptico.
  - Fármacos inductores/inhibidores de CYP3A4.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	• Proteger las manos y pies de las temperaturas extremas, utilizar ropa ancha y calzado cómodo.
NÁUSEAS Y VÓMITOS, ANOREXIA, CAMBIO EN LOS SABORES	• Rehidratar y usar antieméticos (ej: metoclopramida). • Comer poca cantidad 56 veces al día. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades.
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA)	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
OTOTOXICIDAD	• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.
ALOPECIA, PIGMENTACIÓN	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello. • Protección solar.
HIPERTENSIÓN/HIPOTENSIÓN	• Control de la tensión frecuente. • Dieta sin sal ni cafeína . • Consultar al médico.
ESTREÑIMIENTO, DOLOR ABDOMINAL	• Beber líquido abundante durante el día. • Ejercicio suave diario (andar). • Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).

DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).
MUCOSITIS	• Utilizar un cepillo dental blando. • Cepillar los dientes tras cada comida. • Enjuagar la cavidad bucal con colutorio sin alcohol. • Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.

PRECAUCIONES:

- Evite embarazo o lactancia mientras dure el tratamiento y hasta 3 meses después
- Esquema contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los principios activos o a alguno de los excipientes; con insuficiencia renal preexistente (a menos que los beneficios superen los riesgos), tumores sangrantes, en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla, lactancia.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- Pueden producirse extravasaciones, avise inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de la inyección.
- Es importante mantener una buena hidratación antes, durante y tras el tratamiento.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
  - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
  - Seguimiento de visitas.
  - Preguntar directamente al paciente.

FICHA FÁRMACO

41

TOPOTECÁN ORAL

PACIENTE:

- Sexo.
- Edad.
- ECOG.
- Fumador.
- Indicación:
  - Monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) recidivante para los que no se considera apropiado el retratamiento con el esquema de primera línea.

DOSIS:

- DOSIS RECOMENDADA: 2,3 mg/m^2 de superficie corporal al día administrados durante cinco días consecutivos, con un intervalo de tres semanas entre el comienzo de cada ciclo.
- AJUSTES DE DOSIS: Si toxicidad grado 3-4 reducir la dosis en 0,4 mg/m^2.
  - 1ª reducción 1,9mg/m^2.
  - 2ª reducción 1,5 mg/m^2.
  - Si ClCr 30-49 ml/min, la dosis de inicio es 1,9 mg/m^2. Si el tratamiento es bien tolerado se puede aumentar a la dosis convencional.
- REVISAR:
  - Hemograma.
  - Aclaramiento creatinina, función renal.

ADMINISTRACIÓN:

- Puede tomarse con o sin comidas, las cápsulas enteras, sin abrir ni manipular.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE:

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- INTERACCIONES:
  - No presenta interacciones a nivel de metabolismo hepático
  - Topotecan es sustrato de ABCB1 (glicoproteina P) y ABCG2 (BCRP). Los inhibidores de ABCB1 y ABCG2 (ej, ciclosporina) administrados con topotecan oral aumentan la exposición a topotecan.

EFECTOS ADVERSOS:

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS (ANEMIA, LEUCOPENIA, TROMBOCITOPENIA) NEUTROPENIA, RIESGO DE INFECCIONES	• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño. • Cuidar la piel y la boca. • Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas. • Acudir a urgencias si tiene fiebre mayor de 38ªC.
NÁUSEAS, VÓMITOS	• Tomar la medicación prescrita para el manejo de las náuseas. • Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves. • Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad. • Beber suficientes líquidos, en pequeñas cantidades
DIARREA	• Hidratación adecuada. • Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha. • Evitar fibra (fruta y verdura, excepto manzana, zanahoria y plátano). • Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida). • Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.
ALOPECIA	• Usar un champú suave y un cepillo blando. • Evitar tintes o cualquier producto agresivo para el cabello.
MALESTAR GENERAL, CANSANCIO, ASTENIA	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (Ej caminar 15 min/día).

PRECAUCIONES:

- Evitar embarazo y lactancia.
- Revisar toxicidad hematológica antes de iniciar cada nuevo ciclo.
- Efectos adversos tipo diarrea en ciclos previos.

EDUCACIÓN AL PACIENTE:

- La(s) cápsula(s) se debe(n) tomar entera(s), y no se debe(n) masticar, triturar o dividir.
- Las dosis son individualizadas para cada paciente.
- El número de cápsulas prescritas deben tragarse enteras, una vez al día durante cinco días.
- Las cápsulas de no deben ser abiertas o machacadas. Si las cápsulas están perforadas o gotean, debe lavarse las manos inmediatamente con jabón y agua de forma minuciosa. Si el contenido de la cápsula le alcanza los ojos, lávelos inmediatamente con abundante cantidad de agua durante al menos 15 minutos. Consulte a su médico tras el contacto con los ojos o si experimenta una reacción en la piel.
- Extraer una cápsula.

    - Estas cápsulas vienen en un envase especial para evitar que los niños las extraigan.
    - Separar una cápsula: rasgar a lo largo de las líneas perforadas para separar un alveolo de la tira.
    - Quitar la lámina externa: levantar y retirar la lámina que cubre el alveolo, a partir de la esquina coloreada.
    - Sacar la cápsula: empujar con cuidado un extremo de la cápsula a lo largo de la lámina de aluminio.
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.
- Conservar en nevera (entre 2ºC y 8ºC). No congelar.
- Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura.
- Educación antitabáquica.
- Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 2 meses y 4 meses respectivamente tras finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación) ____.
- ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
    - Recuento de medicación sobrante (real) versus teórico.
    - Seguimiento de visitas.
    - Preguntar directamente al paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. IARC. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide GLOBOCAN 2012. [Internet]. Disponible en: http://gco.iarc.fr/
2. Las Cifras del Cáncer en España 2014. SEOM [Internet]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
3. Pronóstico del cáncer de pulmón: Esperanza de vida y mortalidad [Internet]. [citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-pulmon/evolucion-cancer-pulmon
4. De Castro J, Belda Iniesta C, González Barón M. Carcinoma no microcítico de pulmón: aspectos generales. En: Tratado de oncologia Tomo 1 Cortés-Funes H, Colomer Bosch R Ed. Barcelona: P.Permanyer; 2009. p. 605-30.
5. Menéndez P, Sánchez Torres J. Guía Clínica. Diagnóstico y tratamiento cáncer de pulmón [Internet]. Fundación OncoSur. Madrid; 2009. Disponible en: https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-del-Cancer-de-Pulmon.pdf
6. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 01 de 2018;29(Suppl 4):iv192-237.
7. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 01 de 2017;28(suppl_4):iv1-21.
8. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 23 de junio de 2005;352(25):2589-97.
9. Drug Formulary (CIPVINO-RT) [Internet]. Cancer Care Ontario. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/monograph/45746
10. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. J Natl Cancer Inst. 5 de octubre de 2011;103(19):1452-60.
11. Senan S, Brade A, Wang L-H, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de marzo de 2016;34(9):953-62.
12. Carter DL, Garfield D, Hathorn J, Mundis R, Boehm KA, Ilegbodu D, et al. A randomized phase III trial of combined paclitaxel, carboplatin, and radiation therapy followed by weekly paclitaxel or observation for patients with locally advanced inoperable non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer. mayo de 2012;13(3):205-13.
13. FICHA TECNICA IMFINZI CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181322001/FT_1181322001.html
14. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 10 de 2016;375(19):1823-33.
15. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 31 de mayo de 2018;378(22):2078-92.
16. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. N Engl J Med. 14 de junio de 2018;378(24):2288-301.

17. Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 14 de diciembre de 2006;355(24):2542-50.

18. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de julio de 2008;26(21):3543-51.

19. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol J-L, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol. marzo de 2012;13(3):247-55.

20. Drug Formulary (CRBPPACL) [Internet]. Cancer Care Ontario. [citado 29 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/monograph/46006

21. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, Pluzanska A, Gorbounova V, Kaukel E, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 de agosto de 2003;21(16):3016-24.

22. Georgoulias V, Ardavanis A, Tsiafaki X, Agelidou A, Mixalopoulou P, Anagnostopoulou O, et al. Vinorelbine plus cisplatin versus docetaxel plus gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de mayo de 2005;23(13):2937-45.

23. Li C, Sun Y, Pan Y, Wang Q, Yang S, Chen H. Gemcitabine plus paclitaxel versus carboplatin plus either gemcitabine or paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. Lung. octubre de 2010;188(5):359-64.

24. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, Makhson AM, Vynnychenko I, Okamoto I, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de junio de 2012;30(17):2055-62.

25. FICHA TECNICA Vargatef capsulas blandas [Internet]. [citado 6 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114954003/FT_114954003.html

26. FICHA TECNICA OPDIVO CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 8 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151014001/FT_1151014001.html

27. FICHA TECNICA KEYTRUDA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 8 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html

28. FICHA TECNICA TECENTRIQ CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. [citado 8 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171220001/FT_1171220001.html#4-5-interacci-n-con-otros-medicamentos-y-otras-formas-de-interacci-n

29. FICHA TECNICA TARCEVA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05311003/FT_05311003.html#4-8-reacciones-adversas

30. FICHA TECNICA IRESSA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/09526001/FT_09526001.html#5-2-propiedades-farmacocin-ticas

31. FICHA TECNICA GIOTRIF comprimidos recubiertos con pelicula [Internet]. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113879012/FT_113879012.html

32. FICHA TECNICA TAGRISSO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 10 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161086001/FT_1161086001.html

33. FICHA TECNICA VIZIMPRO COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citado 7 de octubre de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191354001/FT_1191354001.html

34. FICHA TECNICA ZYKADIA CAPSULAS DURAS [Internet]. [citado 12 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115999001/FT_115999001.html

35. FICHA TECNICA ALECENSA CAPSULAS DURAS [Internet]. [citado 12 de junio de 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161169001/FT_1161169001.html#4-2-posolog-a-y-forma-de-administraci-n

36. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. octubre de 2013;24 Suppl 6:vi99-105.

37. O'Brien MER, Ciuleanu T-E, Tsekov H, Shparyk Y, Cuceviá B, Juhasz G, et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de diciembre de 2006;24(34):5441-7.

38. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol J-L, Papai Z, Quoix E, Ardizzoni A, et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 de mayo de 2007;25(15):2086-92.

39. Hanna N, Bunn PA, Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Beck T, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de mayo de 2006;24(13):2038-43.

40. Castellano Gauna D, Díaz Padilla I, Sepúlveda Sánchez J, Paz-Ares Rodríguez L, Cortés-Funes Castro-Escalada H. Tumores mediastínicos y mesotelioma pleural. En: Tratado de oncologia Tomo 1 Cortés-Funes H, Colomer Bosch R Ed. Barcelona: P.Permanyer; 2009. p. 689-709.

41. NCCN Guidelines Malignant Pleural Mesothelioma Version 1.2020 [Internet]. [citado 2 de julio de 2020]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf

42. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 de julio de 2003;21(14):2636-44.

CON LA COLABORACIÓN DE:

abbvie | AMGEN | AstraZeneca | CLINIGEN | Incyte

janssen PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson | MSD INVENTING FOR LIFE | Pfizer | VIFOR PHARMA