

Revisión  
de Fármacos:

---

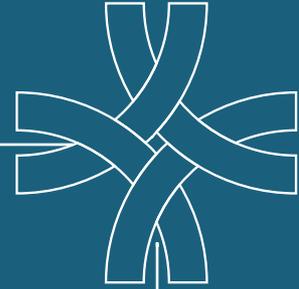
# CÁNCER COLORRECTAL Y ANAL

Entrevista Clínica y Atención Farmacéutica  
al paciente oncohematológico

---

2024





REVISIÓN  
DE FÁRMACOS

CÁNCER  
COLORRECTAL  
Y ANAL

ENTREVISTA CLÍNICA  
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



**gedefo**

Grupo de Farmacia  
Oncológica de la **sefh**

© 2024. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA  
ISBN: 978-84-09-64272-4

La presente publicación se ha desarrollado gracias a la colaboración de: Ipsen, Kyowa Kirin y GSK.

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.



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

[sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)  
[www.sefh.es](http://www.sefh.es)

# ÍNDICE DE AUTORES

GRUPO DE FARMACIA ONCOLÓGICA DE LA SEFH  
(GEDEFO)

## COORDINADORES DEL DOCUMENTO

### Juan Francisco Marín Pozo

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Jaén.

### María José Martínez Bautista

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

### María Espinosa Bosch

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga

## AUTORES DEL DOCUMENTO

### Laila Dani Ben Abdel-lah

Facultativo Especialista de Área. Unidad de AF paciente hospitalizado.  
Hospital Virgen de la Victoria.

### Pau Frias Ruiz

Facultativo Especialista de Área. Centros oncológicos Genesiscare.  
Jerez de la Frontera. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real.

### Margarita Garrido Siles

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Hospital Virgen de la Victoria

### Carmen López Gómez

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Señora de la Merced, Osuna.

### Beatriz Mora Rodríguez

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga.

### Pablo Nieto Guindo

Facultativo especialista de área. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Hospital Universitario Torrecardenas

### Juan Carlos del Rio Valencia

Facultativo Especialista de Área. Área de Hematología.  
Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga.

### Patricia María Rodríguez Gómez

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Clínico San Cecilio

### Alba Salguero Olid

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica,  
Servicio de Farmacia. Hospital Nuestra Señora de la Merced, Osuna.

### Rocío Tamayo Bermejo

Facultativo Especialista de Área. Unidad de Farmacia Oncológica.  
Servicio de Farmacia. Hospital Regional Universitario de Málaga.

### Eduardo Tejedor Tejada

Facultativo Especialista de Área. Unidad de ensayos clínicos.  
Servicio de Farmacia. Hospital Clinic de Barcelona



■ CÁNCER DE COLORRECTAL .....	9
■ CÁNCER DE ANAL .....	27

<b>FÁRMACO 1:</b> 5 - FLUOROURACILO .....	33
<b>FÁRMACO 2:</b> CAPECITABINA .....	36
<b>FÁRMACO 3:</b> RALTITREXED .....	41
<b>FÁRMACO 4:</b> TRIFLURIDINA/TIPIRACILO (TAS-102) .....	44
<b>FÁRMACO 5:</b> OXALIPLATINO .....	49
<b>FÁRMACO 6:</b> IRINOTECÁN .....	53
<b>FÁRMACO 7:</b> CETUXIMAB .....	57
<b>FÁRMACO 8:</b> PANITUMUMAB .....	61
<b>FÁRMACO 9:</b> BEVACIZUMAB .....	65
<b>FÁRMACO 10:</b> AFLIBERCEPT .....	68
<b>FÁRMACO 11:</b> REGORAFENIB .....	73
<b>FÁRMACO 12:</b> PEMBROLIZUMAB .....	77
<b>FÁRMACO 13:</b> RAMUCIRUMAB .....	81
<b>FÁRMACO 14:</b> NIVOLUMAB .....	86
<b>FÁRMACO 15:</b> FOLFOX .....	90
<b>FÁRMACO 16:</b> CAPOX .....	95
<b>FÁRMACO 17:</b> CAPOX - BEVACIZUMAB .....	100
<b>FÁRMACO 18:</b> FOLFOX - BEVACIZUMAB .....	106
<b>FÁRMACO 19:</b> FOLFOX - PANITUMUMAB .....	111
<b>FÁRMACO 20:</b> FOLFOX - CETUXIMAB .....	116
<b>FÁRMACO 21:</b> FOLFOXIRI .....	121
<b>FÁRMACO 22:</b> FOLFOXIRI - BEVACIZUMAB .....	126
<b>FÁRMACO 23:</b> FOLFIRI .....	132
<b>FÁRMACO 24:</b> FOLFIRI - BEVACIZUMAB .....	138
<b>FÁRMACO 25:</b> FOLFIRI - PANITUMUMAB .....	145
<b>FÁRMACO 26:</b> FOLFIRI - CETUXIMAB .....	152
<b>FÁRMACO 27:</b> FOLFIRI - AFLIBERCEPT .....	160
<b>FÁRMACO 28:</b> FOLFIRI - RAMUCIRUMAB .....	168
<b>FÁRMACO 29:</b> 5 - FLUOROURACILO - LEUCOVORIN (DE GRAMONT) .....	176
<b>FÁRMACO 30:</b> 5 - FLUOROURACILO - LEUCOVORIN - BEVACIZUMAB .....	179
<b>FÁRMACO 31:</b> 5 - FLUOROURACILO - LEUCOVORIN - CETUXIMAB .....	183
<b>FÁRMACO 32:</b> 5 - FLUOROURACILO - LEUCOVORIN - PANITUMUMAB .....	188
<b>FÁRMACO 33:</b> CETUXIMAB - IRINOTECÁN .....	192
<b>FÁRMACO 34:</b> BEVACIZUMAB - TRIFLURIDINA/TIPIRACILO (TAS-102) .....	197
<b>FÁRMACO 35:</b> GEMCITABINA + CAPECITABINA .....	202
<b>FÁRMACO 36:</b> RALTITREXED - OXALIPLATINO .....	207
<b>FÁRMACO 37:</b> RALTITREXED - IRINOTECÁN .....	212
<b>FÁRMACO 38:</b> IRINOTECÁN - CAPECITABINA .....	217
<b>FÁRMACO 39:</b> CETUXIMAB + ENCORAFENIB .....	223
<b>FÁRMACO 40:</b> MITOMICINA - FLUOROURACILO - RADIOTERAPIA .....	229
<b>FÁRMACO 41:</b> CISPLATINO - FLUOROURACILO .....	234
<b>FÁRMACO 42:</b> PACLITAXEL + CARBOPLATINO .....	239
<b>FÁRMACO 43:</b> DOCETAXEL + CISPLATINO + FLUOROURACILO .....	243
<b>FÁRMACO 44:</b> PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB .....	248
<b>FÁRMACO 45:</b> TRASTUZUMAB + LAPATINIB .....	252
<b>FÁRMACO 46:</b> TRASTUZUMAB + TUCATINIB .....	257

<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	265
---------------------------	-----



# Cáncer COLORRECTAL

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal y anal, globalmente, constituyen la primera causa de cáncer en España en 2020 con un total de 40.441 casos, lo que representa una incidencia de 86,5 casos por 100.000 habitantes, siendo más frecuente en hombres, un 60% de los casos, que en mujeres. Entre las causas de muerte por cáncer, globalmente, se sitúan en segundo lugar, tras el de pulmón con una mortalidad de 16.470 casos (35,2 casos por cada 100.000 habitantes (1). Otros datos a nivel mundial indican que el cáncer de colon es algo más frecuente en mujeres y el de recto en hombres (2)

Desglosando los datos por localización, el cáncer de colon fue el más frecuente de los tres tipos con una incidencia de 27.125 casos (58 casos por 100.000 habitantes), el de recto 12.754 casos (27,3 casos por 100.000 habitantes) y el anal 562 casos (1,2 casos por 100.000 habitantes). De igual forma la mortalidad fue mayor para el cáncer de colon 12.010 casos (25,7 casos por 100.000 habitantes), seguido de recto 4.321 casos (9,2 casos por 100.000 habitante) y anal 139 casos (0,3 casos por 100.000 habitantes) (1).

La incidencia de cáncer colorrectal se ha visto incrementada, debido fundamentalmente a un aumento en la esperanza de vida lo que relaciona esta enfermedad con la edad. De igual manera, existen diferencias en cuanto a la incidencia de cáncer colorrectal entre diferentes regiones geográficas lo que parece relacionarse con factores dietéticos que pueden actuar como factor de riesgo de la enfermedad como son la ingesta elevada de grasas, carnes rojas, alimentos procesados y baja de frutas y verduras, todo ello unido a la presencia de factores ambientales relacionados con el desarrollo de la enfermedad (3),(4). Sin embargo, la mortalidad por cáncer colorrectal en Europa ha disminuido progresivamente desde el año 2012, lo que puede relacionarse con la implantación de los programas de cribado de cáncer colorrectal junto a la incorporación de nuevas terapias y a la integración del empleo de fármacos biológicos dirigidos por biomarcadores (4).

## 2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las causas específicas para el desarrollo del cáncer colorrectal se desconocen. Si se conocen una serie de factores de riesgo que predisponen a su aparición y que están relacionados con factores ambientales, dietéticos, genéticos y hereditarios.

La presencia de adenomas constituye una causa fundamental y predisponente en el desarrollo de cáncer colorrectal. Se distinguen tres tipos de pólipos adenomatosos: tubulares (85%), tubulovelloso (10%) y vellosos (5%). La relación entre pólipos adenomatosos con el cáncer colorrectal es estrecha de manera que la secuencia entre adenoma y cáncer es obligada y por tanto un paso necesario.

### 2.1 MODELO DE CARCINOGENÉISIS DEL CÁNCER COLORRECTAL

En el desarrollo de cáncer colorrectal es de gran importancia la existencia de causas genéticas y se considera que sería el resultado de la acumulación de diversas mutaciones tal y como se describe en

el modelo de carcinogénesis del cáncer colorrectal. Este modelo describe una serie de cambios genéticos correlacionados con etapas específicas de la progresión tumoral y que llevaría a la transformación del epitelio o mucosa normal a carcinoma.

La secuencia de eventos que llevaría a la transformación maligna de una célula se muestra en la Figura 1, este modelo fue propuesto por Vogelstein tras el análisis genético de pacientes con síndromes como la poliposis colónica familiar y el cáncer colorrectal hereditario no polipósico.

Figura 1: Modelo genético de carcinogénesis para el cáncer colorrectal de Vogelstein



En el proceso hay una serie de alteraciones relacionadas con la activación de oncogenes, la inactivación de genes supresores y genes reparadores. Los oncogenes comúnmente activados en cáncer colorrectal son c-Myc y Kras, encontrándose con menos frecuencia C-SRC, C-MYB y C-ERB-B2. Entre los genes supresores se han descrito la pérdida o supresión de APC (*Adenomatous polyposis coli*), MCC (*Mutated in colon carcinoma*) y DCC (*Delected in colon carcinoma*), otras alteraciones presentes en el proceso son la pérdida de p53 (17p) que marca la conversión de adenoma benigno a carcinoma y de DCC (*Delected in colon carcinoma*) (18q) que marcan la conversión de adenoma benigno a carcinoma y la aparición de carcinomas invasivos y de la formación de metástasis. Los tumores en los que la función reparadora de ADN se encuentra afectada se caracterizan por presentar *inestabilidad de microsatélites* (MSI) que está relacionada con la presencia de mutaciones en genes como MLH1 MSH2. El proceso completo de transformación llevaría 20 años o más (3), (2).

Otras alteraciones tienen en muchos casos utilidad pues son mutaciones *driver* tratables con terapias dirigidas por lo que es de gran importancia su detección. En la *tabla 1* se muestran las alteraciones más usuales en cáncer colorrectal (5).

Tabla 1: Alteraciones Genéticas de nivel I/II/III ESCAT en Cáncer Colorrectal

GEN	ALTERACIÓN	FRECUENCIA
KRAS	Mutación (biomarcador de resistencia)	44%
NRAS		4%
BRAF <sup>V600E</sup>	Mutación	8,5%
NTRK1	Fusión	0,5%
ERBB2	Amplificación	2%
PI3KCA	Mutación	17%
ATM	Mutación	5%
MET	Amplificación	1,7%
AKT1 <sup>E17K</sup>	Mutación	1%
RET	Fusión	0,3%
ALK	Fusión	0,2%
MLH1, MSH2, MSH6	MSI-H	4-5%
	TBM-high MSS	1%

Otras alteraciones a tener en cuenta en el tratamiento de cáncer colorrectal son la presencia de alteraciones enzimáticas que afectan al metabolismo de los fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento como son deficiencia de *dihidropirimidin deshidrogenasa* (DPD), y *uridin difosfato glicosiltransferasa 1* (UGT1A1).

### 3. FACTORES DE RIESGO (2),(3),(6)

La edad mayor de 40 años es el factor de riesgo universal que afecta a toda la población. Por debajo de esa edad los casos de cáncer colorrectal son raros. Se calcula que casi un 90% de los casos se dan en pacientes de más de 50 años y entre los mayores de 65 años el número de casos alcanza un 70% de los mismos.

Los pólipos adenomatosos son los más frecuentes de los pólipos colónicos y constituyen una lesión premaligna para el desarrollo de cáncer colorrectal, un 50-90% del cáncer colorrectal tiene su origen en estos pólipos, su incidencia aumenta con la edad.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son otro factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal de forma que el riesgo para su desarrollo puede llegar al 30% en pacientes con pancolitis, presentando estos pacientes un riesgo de cáncer colorrectal muy superior a la población general.

La existencia de antecedentes personales y familiares de adenoma o cáncer de colon a los que unen el cáncer de ovario y de útero constituyen factores de riesgo individuales para la aparición de cáncer colorrectal. La existencia de síndromes familiares hereditarios como la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Peutz-Jeghers, Turcot, Lynch y poliposis juvenil aumentan la probabilidad de aparición de cáncer colorrectal a edades tempranas.

Otros factores de riesgo relacionados con la aparición de cáncer colorrectal son obesidad, diabetes, inactividad física, consumo alcohol o tabaco, sepsis por *Streptococcus bovis*.

### 4. SIGNOS Y SÍNTOMAS (2),(3)

La sintomatología en el cáncer colorrectal depende de la zona donde se origine, pudiendo pasar desapercibido o con síntomas abdominales de carácter vago. Los tumores de ciego y colon ascendente a menudo son asintomáticos. Generalmente es un tumor de crecimiento lento por lo que puede estar presente años antes del diagnóstico y aparecer en fases avanzadas de la enfermedad.

Los síntomas a tener en cuenta ante un posible caso de cáncer colorrectal son:

- Sangrado, provocado por las lesiones en la mucosa y que puede ir desde pérdidas solo detectables mediante análisis de sangre oculta en heces, detección de anemia ferropénica a un sangrado evidente con melenas. Si el sangrado es intermitente puede pasar desapercibido en un análisis de sangre oculta en heces, por lo que una anemia ferropénica podría alertar. El sangrado es casi constante en localización rectal, frecuente (50%) en localizaciones de colon izquierdo y poco frecuente en derecho.
- Alteración del ritmo intestinal, que da origen a diarrea, estreñimiento o ambos. La diarrea suele presentarse cuando el tumor se localiza en colon derecho y el estreñimiento en colon descendente o en sigma.

- Dolor, a veces es una molestia vaga sin embargo, cuando el tumor estenosa, el dolor puede convertirse en cólico acompañado de borborigmos y deseo de defecar pudiendo aparecer dolor por afectación de estructuras nerviosas y aumentando de intensidad si hay obstrucción, posible perforación o formación de absceso.
- La exploración mediante palpación puede detectar la presencia de una masa sobre todo en tumores con localización de ciego y vegetantes, así como en el recto.
- Otros síntomas detectables son obstrucción, perforación, peritonitis fecaloide, absceso. La diseminación peritoneal da origen a ascitis, distensión abdominal, obstrucción intestinal por estenosis múltiple y/o infiltración del intestino delgado. En el caso de recto puede invadir órganos adyacentes y formar fístulas con vejiga, vagina pudiendo aparecer heces por vagina o uretra, infecciones de repetición y hematuria.

## 5. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD Y FACTORES PRONÓSTICOS

Las vías de diseminación fundamentales son por contigüidad, linfática y hematógena. La diseminación vía linfática es importante a la hora de establecer la amplitud de la exéresis quirúrgica. La diseminación vía hematógena se produce a través de los vasos dando origen a metástasis a distancia. El patrón de diseminación de las metástasis a distancia depende de la localización del tumor primario, así en los carcinomas de colon y recto superior la diseminación se produce por vía portal al hígado como primera localización, desde donde pueden extenderse a otros órganos. En cambio, los carcinomas del recto distal lo hacen por la vena hemorroidal inferior a la hipogástrica y a la cava inferior, por lo que pueden metastatizar directamente a los pulmones, óseas y cerebrales en ausencia de metástasis hepáticas. Diseminación local puede ocurrir hacia asas intestinales, vejiga, vagina, próstata y ovario, a siembra peritoneal es poco frecuente pero generalmente de mal pronóstico (3), (7).

El estadio tumoral es el factor clínico-patológico más importante para establecer un pronóstico. A diferencia de otros tumores en los que el tamaño es un factor importante, en el cáncer colorrectal lo es la afectación a través de la pared, la afectación ganglionar y la presencia de metástasis, factores que a priori se han visto relacionados con un peor pronóstico de la enfermedad en realidad están relacionados con el estadio y extensión de la enfermedad al diagnóstico. La invasión vascular/linfática /perineural se asocia a mayor presencia de metástasis y por tanto peor pronóstico.

La localización del tumor primario en recto y colon derecho se han relacionado con peor pronóstico. La presencia de metástasis pulmonares y la carcinomatosis peritoneal también se han relacionado con peor pronóstico. Los tumores de tipo mucinoso, y de células en anillo de sello y la presencia de tumores ulcerados también se relacionan con un peor pronóstico.

También se han propugnado como factores pronósticos determinados marcadores moleculares como p53, K-RAS, BRAF, DCC/18q, mutaciones en timidilato sintetasa e inestabilidad de microsatélites entre otros biomarcadores (3).

## 6. DIAGNÓSTICO Y DETECCIÓN PRECOZ

El diagnóstico de cáncer colorrectal debe incluir una meticulosa anamnesis, analítica y examen físico si bien éste es poco concluyente salvo que cuando existe una masa palpable en el tacto rectal. El diagnóstico endoscópico mediante colonoscopia es el método de elección para detectar el tumor primario y descartar otras lesiones primarias sincrónicas, si no es posible está recomendado un enema opaco de doble contraste completado con recto-sigmoidoscopia para detectar neoplasias distales de difícil diagnóstico radiológico. Otras pruebas diagnósticas por imagen como ecografía, tomografía axial, resonancia magnética son necesarias para completar el diagnóstico y estudio de extensión (7).

El diagnóstico precoz está asociado a un aumento de la supervivencia, de ahí la importancia de la implantación y realización de los programas de cribado del cáncer colorrectal.

Los programas de cribado incluyen como pruebas para la detección los test de sangre oculta en heces (SOH), test inmunohistoquímico fecal de detección de hemoglobina, sigmoidoscopia flexible y colonoscopia, ver *tabla 2*. La colonoscopia permite explorar y biopsiar/resecar las lesiones de todo el colon y recto siendo ésta la prueba más sensible y específica de las estrategias de cribado. Ante un resultado positivo de sangre oculta en heces debe realizarse colonoscopia, para confirmar o descartar la existencia de cáncer colorrectal. El efecto protector de la colonoscopia se ha demostrado prolongarse hasta los 10 años tras su realización.

En España los programas de cribado de cáncer colorrectal se incorporaron a la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud en la Orden SSI/2065/2014 donde se especifica que serán las comunidades autónomas las encargadas de su realización que deberá estar en marcha en un plazo de 5 años desde la entrada en vigor de la Orden y en 10 años debería alcanzar al 100% de la población objetivo. Las bases de para la realización del programa deberían ser (8):

- Población objetivo: hombres y mujeres de edades comprendidas entre 50 y 69 años.
- Prueba de cribado: sangre oculta en heces.
- Intervalo entre exploraciones: 2 años.
- En el caso de personas con criterios de alto riesgo personal, familiar o hereditario se realizará una valoración de riesgo individual y su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos.

En la tabla 2 se muestran los programas de cribado de cáncer colorrectal en Estados Unidos.

*Tabla 2: Programas Cribado Cáncer Colorrectal NCCN Guidelines®, ACS, USPSTF, & USMSTF. Adaptado de (9)*

RIEGO PROMEDIO	
USMSTF: Edad ≥45 años para afroamericanos y ≥50 para el resto ACS, NCCN®, USPSTF: Edad ≥45 años	Apropiaada cualquiera de las siguientes opciones: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonoscopia cada 10 años</li> <li>• Test Sangre oculta en heces o test inmunohistoquímica fecal cada año</li> <li>• Test FIT-DNA cada 1 ó 3 años</li> <li>• Colonografía por tomografía computerizada cada 5 años</li> <li>• Sigmoidoscopia flexible cada 5-10 años</li> </ul>
	NCCN Guidelines® <span style="float: right;">USMSTF</span>

<b>RIESGO INCREMENTADO</b>		
Enfermedad Inflamatoria Intestinal (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)	Colonoscopia que comienza 8 años después de la aparición de los síntomas, luego cada 1 a 3 años según los hallazgos	
Historia personal de poliposis adenomatosa familiar, poliposis serrada sésil (PSS), adenoma serrado tradicional o poliposis hiperplásica.	Colonoscopia: • Si Hallazgos de bajo riesgo: cada 5-10 años • Si Hallazgos de alto riesgo: cada 3 años	
(*) Historia de CCR en familiar de 1er grado o de adenoma avanzado o PSS	Colonoscopia • Si CRC: iniciar a la edad de 40 años o 10 años antes del diagnóstico más temprano y después cada 5 años. • Si Adenoma Avanzado o SSP: iniciar a la edad de 40 años o a la edad de diagnóstico temprana, lo que ocurra antes y después cada 5-10 años.	
(*) Historia de CCR en familiar de 2º o 3er grado (Se considera de riesgo como población general)	Colonoscopia comenzando a la edad de 45-50 años, y después cada 10 años	
		<b>RIESGO ALTO</b>
(*) Historia Familiar positiva para CCR*		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos diagnósticos en familiar de 1er grado a cualquier edad o Uno a edad &lt;60 años: Iniciar colonoscopia 10 años antes de la edad del primero o a la edad de 40 años, lo que ocurra primero.</li> <li>• Un diagnóstico en familiar de primer grado diagnosticado a edad ≥60 años: Iniciar test e intervalos como en riesgo promedio a la edad de 40 años.</li> </ul>
Síndrome de Lynch	Colonoscopia comenzando a la edad de 20-25 años o 2-5 años del primer diagnóstico de cáncer de colon si el diagnóstico fue ≤25 de edad, después cada 1-2 años	
(*) Historia familiar positiva se considera riesgo incrementado por NCCN® y riesgo Alto por USMSTF; ACS y USPSTF no tiene recomendaciones específicas de cribado para pacientes con riesgo incrementado o alto.		
CCR: Cáncer Colorrectal NCCN Guidelines®: National Comprehensive Cancer Network ACS: American Cancer Society USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force USMSFT: U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer		

## 7. TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL

### 7.1 CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El objetivo de la cirugía es la extirpación del tumor primario y cualquier extensión locorregional sin provocar diseminación tumoral con la mejor calidad de vida para el paciente.

La cirugía es el tratamiento de elección en pacientes potencialmente curables y tiene un papel importante para paliar los síntomas en pacientes metastásicos. Hay que tener en cuenta que aproximadamente un 20-30% de los pacientes metastásicos son potencialmente curables si mediante la cirugía puede ser resecado completamente el tumor primario y la enfermedad metastásica.

Es importante distinguir entre cáncer de colon y de recto pues el patrón de diseminación es distinto siendo más fácil la resección con márgenes amplios en colon y más dificultosa en recto donde se puede requerir de escisión completa del mismo si no se pueden asegurar esos márgenes. Además de los márgenes de resección adecuados es de gran importancia la resección de un mínimo de 12 ganglios linfáticos para determinar si existen nodos positivos o negativos para la enfermedad y completo estadiaje.

Además de la cirugía sobre el tumor primario en el cáncer colorrectal son importantes la cirugía paliativa para asegurar el tránsito gastrointestinal mediante *by-pass* intestinales, colostomía o colocación de *stent* por endoscopista. La programación de la cirugía puede requerir de actuaciones de urgencia por el debut de la enfermedad con complicaciones como obstrucción intestinal, peritonitis o sangrado digestivo. En estas condiciones es muy frecuente que la cirugía no pueda realizarse con los requerimientos de una cirugía reglada (7).

## 7.2 RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El papel de la radioterapia viene determinado por la historia natural de la enfermedad y de su patrón de diseminación. Así hay que distinguir entre el cáncer de colon con un menor riesgo de recidiva después de la cirugía, mayor posibilidad de obtener resección completa del tumor primario y márgenes libres de enfermedad, frente al cáncer de recto. Por todo esto, la radioterapia tiene un papel relevante en el tratamiento del **cáncer rectal**. Además en enfermedad metastásica puede tener un papel paliativo y de mejoría en los síntomas (7), (10).

La utilización de radioterapia en cáncer rectal puede darse de forma neoadyuvante o adyuvante en estadios II y III. Para la enfermedad metastásica puede utilizarse para paliar síntomas.

La adicción de quimioterapia como junto a radioterapia, quimio-radioterapia (QRT), mejora el control de la enfermedad, la tasa de respuestas completas patológicas y por tanto el control de esfínteres.

A pesar de estas mejoras la mayoría de los ensayos no han demostrado aumento en la supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global.

Los esquemas de QRT utilizados se basan en el uso de fluoropirimidinas como agentes quimiosensibilizantes, la adicción de oxaliplatino a las fluoropirimidinas no mejora los resultados y aumenta los efectos adversos.

## 7.3 TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

En la elección del tratamiento sistémico intervendrán factores relacionados con el paciente, el tumor y el grado de extensión de la enfermedad.

Habitualmente se emplean asociaciones de quimioterapia basadas en combinaciones de fluoropirimidinas (fluorouracilo o capecitabina) con oxaliplatino y/o irinotecán. A estas combinaciones se les puede asociar anticuerpos monoclonales dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cetuximab y panitumumab en caso de tumores NRAS wt, o dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) bevacizumab, aflibercept o ramucirumab. Otros fármacos

utilizados en estadios avanzados son regorafenib, trifluridina/tipiracilo, raltitrexed. Otros fármacos utilizados como terapias dirigidas son y encorafenib en tumores BRAF (V600E) mutados y terapia dirigida anti HER2 en tumores HER2+. La inmunoterapia ha mostrado tener un lugar en el tratamiento de la enfermedad con déficit de reparación por apareamiento erróneo (dMMR) e inestabilidad de microsatélites (MSI).

## 8. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN CÁNCER COLORRECTAL LOCALIZADO

El tratamiento adyuvante tras resección del tumor primario es la opción de tratamiento sistémico en cáncer colorrectal localizado. El tratamiento adyuvante se realizará teniendo en cuenta el riesgo de recidiva que dependerá de las características clínico-patológicas del tumor y del estado del marcador molecular MMR/MSI. La estadificación sigue siendo el criterio histológico más importante para la evaluación del riesgo y el establecimiento de tratamiento adyuvante. Las tasas de supervivencia a los 5 años para el estadio I son un 99%, para el II 68-83% y para el estadio III 45-65% (11).

Además, en el estadio II son factores de mal pronóstico el muestreo de < 12 ganglios linfáticos, el tamaño pT4 con perforación además de otros como que el tumor sea de alto grado, la invasión vascular, linfática y/o perineural, obstrucción intestinal y elevados niveles de antígeno carcinoembrionario. El estado inestabilidad de microsatélites MMR/MSI es un factor de buen pronóstico pues permite determinar un pequeño grupo de pacientes para estadio II donde no sería necesario el tratamiento adyuvante.

En general se ha establecido que el tratamiento adyuvante con fluorouracilo disminuye el riesgo de recidiva en los estadios II aproximadamente un 5% y entre un 10-15% en estadio III con una mejora adicional de un 5% cuando se asocia oxaliplatino (6).

Además, para individualizar el tratamiento con fluoropirimidinas es necesario la determinación del polimorfismo de dihidropirimidin deshidrogenasa (DPYD). Aproximadamente un 3-5% de los pacientes presenta polimorfismos que pueden ocasionar un aumento de toxicidad a fluoropirimidinas que puede ser letal (6) lo que ha llevado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a emitir una información relevante con una serie de recomendaciones sobre de la determinación de estos polimorfismos (12).

### 8.1 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO ESTADIO II CÁNCER DE COLON

El tratamiento adyuvante para cáncer de colon en estadio II se establece en función de riesgo de recaída.

Tabla 3: Esquemas tratamiento adyuvante estadio II

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
<b>Riesgo Bajo</b> No Factores Riesgo Patológico MSI o MSS -> No se recomienda Tratamiento adyuvante					
<b>Riesgo Intermedio</b> 1.-Un factor de riesgo patológico con MSI -> No se recomienda Tratamiento adyuvante 2.-Con MSS -> Tratamiento adyuvante basado en fluoropirimidinas					
<b>De Gramont (13)</b>	Folinato Cálcico *	200 mg/m <sup>2</sup>	1-2	c/ 14 día	6 meses
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1-2		
	Fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup>	1-2		
Toxicidad: Diarrea, náusea, mucositis, trombocitopenia, rash, astenia, eritrodístesia palmo-plantar, cardiotoxicidad, alopecia, fatiga, dolor abdominal, mielosupresión.					
<b>Capecitabina (14)</b>	Capecitabina	1250 mg/m <sup>2</sup> C/ 12 horas	1-14	c/21 día	6 meses
	Toxicidad: Eritrodístesia palmo-plantar, diarrea, náusea, mucositis, hiperbilirrubinemia, fatiga, dolor abdominal, cardiotoxicidad, tromboembolismo arterial, mielosupresión, nefrotoxicidad, hipersensibilidad, perforación gastrointestinal, purpura trombocitopénica.				
<b>Riesgo Alto</b> pT4, >12 ganglios linfáticos, múltiples factores de riesgo patológico según riesgo intermedio con MSI o MSS					
<b>FOLFOX (15)</b>	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 día	6 meses
	Folinato Cálcico *	200 mg/m <sup>2</sup>	1-2		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1-2		
	Fluorouracilo	600 mg/m <sup>2</sup>	1-2		
Toxicidad: Neuropatía sensorial, hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, alteraciones ECG, cardiotoxicidad, diarrea, Mucositis, fatiga, anorexia, alopecia, parestesias faríngeas, síndrome Guillain-Barre, neuritis óptica, nefrotoxicidad, neumonitis, disfunción cortical, incremento tiempo protombina, coagulación vascular diseminada, fotosensibilidad, perforación gastrointestinal, rabdomiólisis, purpura trombocitopénica idiopática					
<b>FOLFOXm (16),(17)</b>	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 día	6 meses
	Folinato Cálcico *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46 h	1		
Toxicidad: Neuropatía sensorial, hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, alteraciones ECG, cardiotoxicidad, diarrea, Mucositis, fatiga, anorexia, alopecia, parestesias faríngeas, síndrome Guillain-Barre, neuritis óptica, nefrotoxicidad, neumonitis, disfunción cortical, incremento tiempo protombina, coagulación vascular diseminada, fotosensibilidad, perforación gastrointestinal, rabdomiólisis, purpura trombocitopénica idiopática					
<b>CAPOX (18)</b>	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup>	1	c/ 21 día	3- 6 meses
	Capecitabina	1250 mg/m <sup>2</sup> C/ 12 horas	1-14		
Toxicidad: Neuropatía sensorial, hipersensibilidad, eritrodístesia palmo-plantar, diarrea, náusea, mucositis, hiperbilirrubinemia, fatiga, dolor abdominal, cardiotoxicidad, tromboembolismo arterial, mielosupresión, nefrotoxicidad, hipersensibilidad, perforación gastrointestinal, purpura trombocitopénica.					
* El Folinato cálcico puede sustituirse por su forma activa Levofolinato cálcico, la dosis equivalente es en una relación Folinato: Levofolinato de 2:1					

## 8.2 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO ESTADIO III CÁNCER DE COLON

El tratamiento estándar del cáncer de colon en estadio III consiste en una combinación de fluoropirimidinas y oxaliplatino. El beneficio de esta combinación como estándar de tratamiento se basa en los resultados de tres estudios MOSAIC, NSABP C-07 y XELOXA que muestran la superioridad de la asociación de la combinación frente a fluoropirimidina sola. La duración del tratamiento adyuvante se basa en los datos del análisis de datos de varios ensayos en el estudio IDEA, según los mismos un

tratamiento de 3 meses frente a 6 con el esquema CAPOX (también llamado XELOX), mostró resultados similares. Sin embargo 3 meses de FOLFOX no fue inferior a 6 meses de FOLFOX (6).

La recomendación de tratamiento adyuvante está basada en el riesgo de recaída. Así para pacientes de bajo riesgo (pT1-3 N1, MSI o MSS) se recomiendan 6 meses de FOLFOX o 3 meses de CAPOX y en pacientes de alto riesgo (pT4 y/o N2, MSI o MSS) 6 meses de FOLFOX o 6 meses de CAPOX (6), ver la tabla 4 la descripción de los esquemas.

### 8.3 TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO CÁNCER DE RECTO

En el cáncer de recto existe un mayor riesgo de recaída por lo que se recomienda el tratamiento adyuvante tanto en el estadio II como en el III. La duración de la quimioterapia adyuvante en ambos casos será de 6 meses, en el caso de haber recibido quimio-radioterapia neoadyuvante la duración recomendada para la terapia adyuvante es de 4 meses (7), (10).

El tratamiento adyuvante en cáncer rectal incluye la combinación de quimio-radioterapia y de quimioterapia sola. Cuando se usan esquemas de quimio-radioterapia los fármacos utilizados son los derivados de fluoropirimidinas (tabla 4) y una dosis de radioterapia de 25 Gy fraccionada en 5 días o cursos largos de 45-54 Gy en 25-30 días. Cuando se emplea solo quimioterapia, se utilizan combinaciones de oxaliplatino y fluoropirimidinas como las descritas en la tabla 3 (19).

Tabla 4: Esquemas de Quimioterapia en cáncer rectal localizado

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
<b>Esquemas de Quimioterapia concurrente con radioterapia perioperatoria (19)</b>					
<b>Fluoruracilo</b> Infusión continua	Fluoruracilo	225 mg/m <sup>2</sup>	1-5 ó 1-7	c/7 días	Durante la radioterapia
	Toxicidad: Mielosupresión con o sin infección, síndrome mano-pie, estomatitis, diarrea, anorexia. Fotosensibilidad, Rash, Cardiotoxicidad, trombosis arterial o venosa, leucoencefalopatía neuritis óptica, hemólisis, aumento enzimas hepáticas.				
<b>Fluoruracilo / Leucovorin</b> bolo	Fluoruracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1-5	c/7 días	5 semanas radioterapia
	Folinato Cálculo	20 mg/m <sup>2</sup>			
Solo en caso de pacientes que no toleren la infusión continua con fluorouracilo					
<b>Capecitabina</b>	Capecitabina	825 mg/m <sup>2</sup> C/ 12 horas	1-5	c/7 días	5 semanas radioterapia
	Toxicidad: Eritrodistesia palmo-plantar, diarrea, náusea, mucositis, hiperbilirrubinemia, fatiga, dolor abdominal, cardiotoxicidad, tromboembolismo arterial, mielosupresión, nefrotoxicidad, hipersensibilidad, perforación gastrointestinal, purpura trombocitopénica.				
<b>Esquemas de Quimioterapia perioperatoria (19)</b>					
<b>FOLFOXm</b>	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 día	6 meses
	Folinato Cálculo *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46-48 h	1		
Toxicidad: Neuropatía sensorial, hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, alteraciones ECG, cardiotoxicidad, diarrea, Mucositis, fatiga, anorexia, alopecia, parestesias faríngeas, síndrome Guillain-Barre, neuritis óptica, nefrotoxicidad, neumonitis, disfunción cortical, incremento tiempo protombina, coagulación vascular diseminada, fotosensibilidad, perforación gastrointestinal, rabdomiólisis, purpura trombocitopénica idiopática					
* El Folinato cálcico puede sustituirse por su forma activa <u>Levofolinato cálcico</u> , la dosis equivalente es en una relación Folinato: Levofolinato de 2:1					

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
<b>Esquemas de Quimioterapia perioperatoria (19)</b>					
<b>CAPOX</b>	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup>	1	c/ 21 día	6 meses
	Capecitabina	1250 mg/m <sup>2</sup> C/ 12 horas	1-14		
	Toxicidad: Neuropatía sensorial, hipersensibilidad, eritrodístesia palmo-plantar, diarrea, náusea, mucositis, hiperbilirrubinemia, fatiga, dolor abdominal, cardiotoxicidad, tromboembolismo arterial, mielosupresión, nefrotoxicidad, hipersensibilidad, perforación gastrointestinal, púrpura trombocitopénica.				

El empleo de quimio-radioterapia preoperatoria, neoadyuvante, en cáncer rectal aumenta la tasa de respuesta completa patológica lo que conlleva a un mejor control y preservación de esfínteres. A pesar de lograr un mejor control local de la enfermedad, la mayoría de los estudios no han logrado demostrar un aumento en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia global. El empleo de quimio-radioterapia en caso de pacientes *fit* es preferible al empleo de radioterapia sola, siendo la opción preferente el uso de esquemas con fluoropirimidas. La adición de oxaliplatino aumenta los efectos adversos y no mejora los resultados quirúrgicos ni de supervivencia (10), (20).

## 9. ESQUEMAS DE TRATAMIENTO EN CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO

La decisión del tratamiento en cáncer colorrectal metastásico debe decidirse en un comité multidisciplinar, donde se defina en que grupo se encuentra el paciente según su enfermedad (21).

- Pacientes con enfermedad metastásica resecable
- Pacientes con enfermedad potencialmente resecable
- Pacientes con enfermedad irresecable

### 9.1 TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO RESECABLE/POTENCIALMENTE RESECABLE (4)

El concepto de resecabilidad de la enfermedad metastásica viene determinado por el volumen de órgano funcional remanente tras la resección R0 (resección con márgenes libres de enfermedad) no así por el número o afectación bilobular hepática.

Es importante determinar que pacientes pueden ser resecables de inicio y cuales no a fin de iniciar terapia sistémica que permita la conversión en resecable de la enfermedad metastásica. La resección de metástasis pulmonares en conjunción con resección de metástasis hepáticas ha mostrado un beneficio en supervivencia.

En pacientes primariamente resecables con factores pronósticos favorables (lesión metacrónica, pocas metástasis, afectación unilobular, no enfermedad extrahepática) se debe realizar resección de inicio. Pacientes con criterios desfavorables (lesiones sincrónicas, más de tres metástasis, afectación bilobular y enfermedad extrahepática) debería proponerse quimioterapia perioperatoria con fluoropirimidinas y oxaliplatino.

La adición de terapias dirigidas con anticuerpos monoclonales anti-EGFR o con bevacizumab han demostrado un aumento en la tasa de respuestas. El empleo de un tipo de terapia u otra dependerá del estado mutacional de RAS.

## 9.2 TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO IRRESECABLE

A la hora de elegir un tratamiento habrá que tener en cuenta la presentación clínica de la enfermedad, la histología, la biología molecular, las características del paciente, el objetivo del tratamiento y la toxicidad de los fármacos. En este estadio se suelen utilizar combinaciones de fármacos.

La localización del tumor primario y el estado mutacional son claves para decidir el mejor enfoque de tratamiento. La ubicación del tumor primario próximo a la flexura esplénica tiene implicaciones pronósticas, con un tiempo más corto de supervivencia relacionada tanto con la naturaleza del tumor, la localización de las metástasis, como con la mala respuesta al tratamiento con quimioterapia y anticuerpos monoclonales (4). Cabe destacar que los tumores de colon derecho, en general, se benefician menos en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de tratamiento con anticuerpos frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR) en comparación con tumores ubicados distal al ángulo esplénico. Sin embargo, la tasa de respuesta al tratamiento es similar para ambas localizaciones tumorales.

La edad por sí sola no es una contraindicación para la utilización de esquemas de combinación de fármacos en pacientes con buen estado general sin comorbilidades. Se debe hacer una evaluación geriátrica en los pacientes para considerar los factores que puedan afectar a la tolerancia del tratamiento.

En caso de pacientes frágiles que no toleren combinaciones de fármacos, una opción es fluoropirimidinas en monoterapia o asociados a bevacizumab, o anticuerpos anti-EGFR en caso de tumores del lado izquierdo RAS nativos (22).

### PRIMERA LÍNEA

La mayoría de los ensayos clínicos han estudiado combinaciones de fluoropirimidas con otros fármacos, siendo éstas parte esencial del tratamiento del cáncer colorrectal. Fluorouracilo (5-FU), tanto IV como en infusión continua, y capecitabina se consideran equivalentes con distinto perfil de seguridad (23),(24).

La adición de oxaliplatino y/o irinotecán a fluoropirimidinas aumenta la tasa de respuesta y la supervivencia. Ambos dobletes, FOLFOX y FOLFIRI se consideran igual de eficaces con independencia de la secuencia en que sean administrados (25) y la elección en primera línea se basará en el perfil de toxicidad y la terapia biológica que se tenga que añadir (26), (27). Capecitabina se suele combinar con oxaliplatino (CAPOX) y en menor frecuencia con irinotecán (CAPIRI) al ser este un esquema más tóxico que FOLFIRI (28). La combinación de los tres fármacos, FOLFOXIRI, ha mostrado un aumento de respuesta y supervivencia comparado con FOLFIRI pero es un esquema con mayor toxicidad que debe reservarse a pacientes muy seleccionados (29).

La adición a la quimioterapia de anticuerpos anti-EGFR o de anti-VEGF ha demostrado mejores resultados.

Cetuximab y panitumumab, anticuerpos anti-EGFR, han demostrado eficacia en combinación con quimioterapia o en monoterapia, en distintas líneas de tratamiento (30), (31). Se diferencian en su origen, siendo el panitumumab humanizado y el cetuximab quimérico, por lo que este último debe premedicarse para prevenir reacciones infusionales.

La presencia de mutaciones en RAS refiere resistencia al tratamiento, por lo que es obligatoria la determinación antes de iniciar el tratamiento.

La combinación de capecitabina con anti-EGFR no está recomendada, por menor eficacia y mayor toxicidad (32), (33).

En cuanto a terapia anti-VEGF, en primera línea, bevacizumab es el único antiangiogénico que ha conseguido aumentar la SLP añadido a quimioterapia, aunque sin beneficio en SG (34), (35).

Para la elección de la terapia biológica que acompañará a la quimioterapia en primera línea es importante la localización del tumor primario. En el caso de colon izquierdo, en tumores RAS y BRAF nativos, la adición de cetuximab o panitumumab aumenta tanto la tasa de respuesta como la SLP y la SG. Sin embargo, si la localización es en el lado derecho no se observa beneficio ni en SLP ni en SG, aunque sí en respuesta. En este caso, es preferible combinar la quimioterapia con bevacizumab, independientemente del estado de RAS. Una excepción sería en tumores de colon derecho en los que se quiere conseguir una respuesta para terapia de conversión, en los que se puede utilizar la quimioterapia con anti-EGFR (36), (37).

La combinación de oxaliplatino, irinotecán y fluorouracilo (FOLFOXIRI) obtiene mayores tasas de resección R0 (25), (38) a expensas de mayor toxicidad. La adición de bevacizumab al triplete obtuvo mejores tasa de respuesta, SLP y SG en el ensayo clínico TRIBE comparado con FOLFIRI, sobre todo en pacientes RAS y BRAF nativos (39). En el ensayo TRIBE ambos brazos llevaban bevacizumab por lo que el papel que aporta este fármaco al triplete es incierto. No hay evidencia de que la adición de anti-EGFR a FOLFOXIRI mejore los resultados (40).

FOLFOXIRI no está recomendado en pacientes mayores de 75 años, en *performance status* (ECOG 2) y en pacientes con comorbilidades.

En pacientes con MSI, pembrolizumab ha demostrado mayor SLP que la quimioterapia, sin diferencias en la SG, aunque un 60% de los pacientes del brazo control recibieron posteriormente pembrolizumab (41). En estos pacientes las guías recomiendan como primera elección inmunoterapia (4).

Con objeto de disminuir la toxicidad acumulada de oxaliplatino, se puede aplicar una terapia de mantenimiento, suspendiendo oxaliplatino y continuando con fluoropirimidinas±bevacizumab, aunque los resultados de los estudios son contradictorios (42), (43). No hay ningún ensayo clínico fase III de mantenimiento con fluoropirimidinas± anti-EGFR (44).

## SEGUNDA LÍNEA

El tratamiento de elección dependerá del administrado en primera línea. Si se ha utilizado QT basada en oxaliplatino se utilizará QT basada en irinotecán y viceversa.

Cetuximab y panitumumab se pueden usar en segunda línea en pacientes RAS nativos, combinados con QT o en monoterapia.

En pacientes tratados en primera línea con QT basada en fluoropirimidinas e irinotecán, bevacizumab asociado a FOLFOX demostró un aumento de SG y SLP comparado con FOLFOX (45). Bevacizumab se puede mantener en segunda línea asociado a QT aunque se haya utilizado en primera línea (46).

Otros antiangiogénicos como aflibercept o ramucirumab asociados a FOLFIRI también ha demostrado beneficio en pacientes tratados previamente con esquemas con oxaliplatino, aunque ramucirumab no está financiado por el Ministerio de Sanidad (47),(48).

Otras opciones autorizadas por EMA pero sin financiación en el SNS son la combinación de nivolumab e ipilimumab tras progresión a quimioterapia en pacientes con MSI (49) y la combinación de encorafenib y cetixumab en pacientes con mutación en BRAF V600E (50).

*Tabla 5: Esquemas de Quimioterapia en cáncer colorrectal metastásico*

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
<b>FOLFOXm</b>	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable, limitando a 12 los ciclos de oxaliplatino
	Folinato Cálcico *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46-48h	1		
Toxicidad: Neuropatía sensorial, hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, alteraciones ECG, cardiotoxicidad, diarrea, mucositis, fatiga, anorexia, alopecia, parestesias faríngeas, síndrome Guillain-Barre, neuritis óptica, nefrotoxicidad, neumonitis, disfunción cortical, incremento tiempo protombina, coagulación vascular diseminada, fotosensibilidad, perforación gastrointestinal, rabdomiólisis, purpura trombocitopénica idiopática					
<b>FOLFIRIm</b>	Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Folinato Cálcico *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46-48h	1		
Toxicidad: Diarrea y síndrome colinérgico, náuseas, vómitos, cardiotoxicidad, alteración del gusto, trombocitopenia, neutropenia, pérdida de apetito, toxicidad ocular, mucositis, eritrodismestesia palmo-plantar, fotosensibilidad, fatiga, queratosis actínica, anemia, alopecia, toxicidad pulmonar hiperpigmentación y cambios en las uñas.					
<b>CAPOX</b>	Oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup>	1	c/ 21 día	Hasta progresión o toxicidad inaceptable, normalmente 6 ciclos
	Capecitabina	1000-1250 mg/m <sup>2</sup> C/ 12 horas	1-14		
Toxicidad: Neuropatía sensorial, hipersensibilidad, eritrodismestesia palmo-plantar, diarrea, náusea, mucositis, hiperbilirrubinemia, fatiga, dolor abdominal, cardiotoxicidad, tromboembolismo arterial, mielosupresión, nefrotoxicidad, hipersensibilidad, perforación gastrointestinal, purpura trombocitopénica.					
* El Folinato cálcico puede sustituirse por su forma activa <u>Levofolinato cálcico</u> , la dosis equivalente es en una relación Folinato: Levofolinato de 2:1					
** Cetuximab se puede administrar de forma semanal, con una dosis de carga de 400 mg/m <sup>2</sup> seguida de 200 mg/m <sup>2</sup>					
*** Se puede considerar una pauta alternativa de 400 mg cada 42 días. Las dosis por peso 3 mg/kg cada 21 días o 6 mg/kg cada 42 días son también una alternativa con igual eficacia y toxicidad					
**** En monoterapia se puede administrar 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas					
***** Autorizado por EMA pero no financiado en el SNS de España					

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
<b>FOLFIRI + CETUXIMAB</b>	Cetuximab**	500 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Folinato Cálculo *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46-48h	1		
Toxicidad: Diarrea y síndrome colinérgico, reacciones hipersensibilidad, rash cutáneo, crecimiento anormal de pelo, hiperpigmentación, hipomagnesemia, náuseas, vómitos, cardiotoxicidad, alteración del gusto, trombocitopenia, neutropenia, pérdida de apetito, toxicidad ocular, mucositis, eritrodiseestesia palmo-plantar, fotosensibilidad, fatiga, queratosis actínica, anemia, alopecia, toxicidad pulmonar hiperpigmentación y cambios en las uñas					
<b>FOLFOX + PANITUMUMAB</b>	Panitumumab	6 mg/kg	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable, limitando a 12 los ciclos de oxaliplatino
	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Folinato Cálculo *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46-48h	1		
Toxicidad: Neuropatía sensorial, hipersensibilidad, rash cutáneo, hipomagnesemia, crecimiento anormal de pelo, mielosupresión, náuseas, alteraciones ECG, cardiotoxicidad, diarrea, mucositis, fatiga, anorexia, alopecia, parestesias faríngeas, síndrome Guillain-Barre, neuritis óptica, nefrotoxicidad, neumonitis, disfunción cortical, incremento tiempo protombina, coagulación vascular diseminada, fotosensibilidad, perforación gastrointestinal, rabdomiólisis, púrpura trombocitopénica idiopática					
<b>FOLFOX + BEVACIZUMAB</b>	Bevacizumab	5 mg/kg	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable, limitando a 12 los ciclos de oxaliplatino
	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Folinato Cálculo *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46-48h	1		
Toxicidad: Neuropatía sensorial, hipersensibilidad, mielosupresión, náuseas, alteraciones ECG, cardiotoxicidad, diarrea, mucositis, fatiga, anorexia, alopecia, parestesias faríngeas, síndrome Guillain-Barre, neuritis óptica, nefrotoxicidad, neumonitis, disfunción cortical, incremento tiempo protombina, coagulación vascular diseminada, fotosensibilidad, perforación gastrointestinal, rabdomiólisis, púrpura trombocitopénica idiopática, epistaxis, tromboembolismo, hipertensión, proteinuria, perforación gástrica					
<b>CAPECITABINA + BEVACIZUMAB</b>	Bevacizumab	7,5 mg/kg	1	c/21 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Capecitabina	1000-1250 mg/m <sup>2</sup> /12 h	1-14		
Toxicidad: Náuseas/vómitos, cardiotoxicidad, alteraciones del gusto, diarrea, neutropenia, trombocitopenia, mucositis, anorexia, fatiga, queratosis, eritrodiseestesia palmo-plantar, rash, toxicidad ocular, fotosensibilidad, epistaxis, proteinuria, hipertensión, perforación gástrica					
<p>* El Folinato cálcico puede sustituirse por su forma activa <u>Levofolinato cálcico</u>, la dosis equivalente es en una relación Folinato: Levofolinato de 2:1</p> <p>** Cetuximab se puede administrar de forma semanal, con una dosis de carga de 400 mg/m<sup>2</sup> seguida de 200 mg/m<sup>2</sup></p> <p>*** Se puede considerar una pauta alternativa de 400 mg cada 42 días. Las dosis por peso 3 mg/kg cada 21 días o 6 mg/kg cada 42 días son también una alternativa con igual eficacia y toxicidad</p> <p>**** En monoterapia se puede administrar 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas</p> <p>***** Autorizado por EMA pero no financiado en el SNS de España</p>					

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
<b>FOLFIRI + BEVACIZUMAB</b>	Bevacizumab	5 mg/kg	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Folinato Cálcico *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46-48h	1		
Toxicidad: Diarrea y síndrome colinérgico, náuseas, vómitos, cardiotoxicidad, alteración del gusto, trombocitopenia, neutropenia, pérdida de apetito, toxicidad ocular, mucositis, eritrodisestesia palmo-plantar, fotosensibilidad, fatiga, queratosis actínica, anemia, alopecia, toxicidad pulmonar hiperpigmentación y cambios en las uñas, epistaxis, proteinuria, hipertensión, perforación gástrica					
<b>FOLFIRI + AFLIBERCEPT</b>	Aflibercept	4 mg/kg	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Folinato Cálcico *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46-48h	1		
Toxicidad: Diarrea y síndrome colinérgico, náuseas, vómitos, cardiotoxicidad, alteración del gusto, trombocitopenia, neutropenia, pérdida de apetito, toxicidad ocular, mucositis, eritrodisestesia palmo-plantar, fotosensibilidad, fatiga, queratosis actínica, anemia, alopecia, toxicidad pulmonar hiperpigmentación y cambios en las uñas, epistaxis, proteinuria, hipertensión, hemorragia					
<b>FOLFOXIRI</b>	Irinotecán	165 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable, limitando a 12 los ciclos de oxaliplatino
	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Folinato Cálcico *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	3200 mg/m <sup>2</sup> Infusión 48h	1		
Toxicidad: Neuropatía periférica, diarrea y síndrome colinérgico, náuseas, vómitos, cardiotoxicidad, alteración del gusto, trombocitopenia, neutropenia, pérdida de apetito, toxicidad ocular, mucositis, eritrodisestesia palmo-plantar, fotosensibilidad, fatiga, queratosis actínica, anemia, alopecia, toxicidad pulmonar hiperpigmentación, cambios en las uñas, reacciones hipersensibilidad					
<b>FOLFOXIRI + BEVACIZUMAB</b>	Bevacizumab	5 mg/kg	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable, limitando a 12 los ciclos de oxaliplatino
	Irinotecán	165 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Folinato Cálcico *	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	3200 mg/m <sup>2</sup> Infusión 48h	1		
Toxicidad: Neuropatía periférica, diarrea y síndrome colinérgico, náuseas, vómitos, cardiotoxicidad, alteración del gusto, trombocitopenia, neutropenia, pérdida de apetito, toxicidad ocular, mucositis, eritrodisestesia palmo-plantar, fotosensibilidad, fatiga, queratosis actínica, anemia, alopecia, toxicidad pulmonar hiperpigmentación, cambios en las uñas, reacciones hipersensibilidad, epistaxis, proteinuria, hipertensión, hemorragias					
* El <u>Folinato cálcico</u> puede sustituirse por su forma activa <u>Levofolinato cálcico</u> , la dosis equivalente es en una relación Folinato: Levofolinato de 2:1					
** Cetuximab se puede administrar de forma semanal, con una dosis de carga de 400 mg/m <sup>2</sup> seguida de 200 mg/m <sup>2</sup>					
*** Se puede considerar una pauta alternativa de 400 mg cada 42 días. Las dosis por peso 3 mg/kg cada 21 días o 6 mg/kg cada 42 días son también una alternativa con igual eficacia y toxicidad					
**** En monoterapia se puede administrar 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas					
***** Autorizado por EMA pero no financiado en el SNS de España					

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
<b>PEMBROLIZUMAB</b>	Pembrolizumab***	200 mg	1	c/21d	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	<u>Toxicidad:</u> Colitis, diarrea, cardiotoxicidad, hepatotoxicidad, toxicidad musculo esquelética, toxicidad neurológica, endocrinopatías, hipotiroidismo, toxicidad dermatológica, anemia, toxicidad renal				
<b>FLUOROURACILO (de Gramont)</b>	Folinato Cálculo *	400 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Fluorouracilo	400 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup> Infusión 46-48h	1		
	<u>Toxicidad:</u> Mielosupresión con o sin infección, síndrome mano-pie, estomatitis, diarrea, anorexia. Fotosensibilidad, Rash, Cardiotoxicidad, trombosis arterial venosa, leucoencefalopatía neuritis óptica, hemólisis, aumento enzimas hepáticas				
<b>CAPECITABINA</b>	Capecitabina	1000-1250 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h	1	c/21 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	<u>Toxicidad:</u> Eritrodistesia palmo-plantar, diarrea, náusea, mucositis, hiperbilirrubinemia, fatiga, dolor abdominal, cardiotoxicidad, tromboembolismo arterial, mielosupresión, nefrotoxicidad, hipersensibilidad, perforación gastrointestinal, purpura trombocitopénica.				
<b>CAPECITABINA + BEVACIZUMAB</b>	Capecitabina	1000-1250 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h	1	c/21 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Bevacizumab	7,5 mg/kg	1		
	<u>Toxicidad:</u> Eritrodistesia palmo-plantar, diarrea, náusea, mucositis, hiperbilirrubinemia, fatiga, dolor abdominal, cardiotoxicidad, tromboembolismo arterial, mielosupresión, nefrotoxicidad, hipersensibilidad, perforación gastrointestinal, purpura trombocitopénica, epistaxis, proteinuria, hipertensión, perforación gástrica				
<b>CETUXIMAB + ENCORAFENIB*****</b>	Encorafenib	300 mg/24 h	1-7	c/7 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Cetuximab	400 mg/m <sup>2</sup> dosis de carga y 250 mg/m <sup>2</sup> siguientes dosis	1		
	<u>Toxicidad:</u> Reacciones de hipersensibilidad, náuseas/vómitos, fiebre, diarrea, dolor de cabeza, fatiga, artralgia, mialgia, rash cutáneo, hepatotoxicidad, anorexia, toxicidad ocular, hipomagnesemia, hipokalemia, hipocalcemia, cardiotoxicidad, toxicidad pulmonar, eritrodisestesia palmo-plantar, crecimiento anormal de pelo, paroniquia				
<b>NIVOLUMAB + IPILIMUMAB*****</b>	Nivolumab	3 mg/kg	1	c/21 días x 4 ciclos y continuar con nivolumab en monoterapia****	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Ipilimumab	1 mg/kg			
	<u>Toxicidad:</u> Reacciones inmunomediadas, fatiga, diarrea, dolor músculo esquelético, rash, prurito, náuseas, tos, pirexia, dolor abdominal, disminución de apetito, infecciones respiratorias, dolor de cabeza, hipotiroidismo, diarrea, hipertensión, hepatotoxicidad, desórdenes electrolíticos, hiperglucemia, hiperlipidemia				
* El Folinato cálcico puede sustituirse por su forma activa <u>Levofolinato cálcico</u> , la dosis equivalente es en una relación Folinato: Levofolinato de 2:1					
** Cetuximab se puede administrar de forma semanal, con una dosis de carga de 400 mg/m <sup>2</sup> seguida de 200 mg/m <sup>2</sup>					
*** Se puede considerar una pauta alternativa de 400 mg cada 42 días. Las dosis por peso 3 mg/kg cada 21 días o 6 mg/kg cada 42 días son también una alternativa con igual eficacia y toxicidad					
**** En monoterapia se puede administrar 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas					
***** Autorizado por EMA pero no financiado en el SNS de España					

## TERCERA LÍNEA Y POSTERIORES

En pacientes que no progresaron a los fármacos empleados en primera línea, se puede hacer tras progresión a la segunda línea tratamiento con el mismo esquema que se usó en primera (4).

Tras progresión a fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán hay varias opciones. Regorafenib y trifluridina-tipiracilo frente a cuidados de soporte demostraron beneficio tanto en SG como en SLP, aunque con un perfil diferente de toxicidad y sin comparación directa entre ambos fármacos (51), (52). Recientemente la asociación de trifluridina-tipiracilo a bevacizumab ha mostrado beneficio en términos de SG frente a la terapia con trifluridina-tipiracilo (53).

Cetuximab y panitumumab en monoterapia también han demostrado eficacia en pacientes previamente tratados en la población KRAS nativa (54), (55). En pacientes no tratados previamente con anti-EGFR, cetuximab+ irinotecán fue superior a cetuximab en monoterapia en términos de SLP, pero no para SG (56).

Aunque la expresión de HER2 es rara en pacientes con cáncer colorrectal, un doble bloqueo con trastuzumab y lapatinib mostró tasas de respuesta y enfermedad estable en pacientes KRAS nativo y HER2 positivo (57). (No financiado por el Ministerio de Sanidad)

*Tabla 6: Esquemas de Quimioterapia en cáncer colorrectal metastásico tras progresión a 2 líneas*

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
<b>REGORAFENIB</b>	Regorafenib	160 mg/24 h*	1-21	c/28 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Toxicidad: Náuseas/vómitos, hepatotoxicidad, alteraciones en el gusto, rash cutáneo, eritrodismestesia palmo-plantar, mucositis, diarrea, hipertensión, hemorragia, fatiga, anorexia				
<b>TRIFLURIDINA-TIPIRACILO</b>	Trifluridina-tipiracilo	35 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h	1-5 y 8-12	c/28 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Toxicidad: Náuseas/vómitos, neutropenia, trombocitopenia, dolor abdominal, anorexia, diarrea, fatiga, mucositis, anemia, hiperbilirrubinemia				
<b>TRIFLURIDINA-TIPIRACILO + BEVACIZUMAB</b>	Trifluridina-tipiracilo	35 mg/m <sup>2</sup> cada 12 h	1-5 y 8-12	c/28 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Bevacizumab	5 mg/kg	1 y 15		
	Toxicidad: Náuseas/vómitos, hepatotoxicidad, alteraciones en el gusto, rash cutáneo, eritrodismestesia palmo-plantar, mucositis, diarrea, hipertensión, hemorragia, fatiga, anorexia, epistaxis, hipertensión, proteinuria, hemorragias				
<b>CETUXIMAB</b>	Cetuximab**	500 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Toxicidad: Náuseas/vómitos, reacciones hipersensibilidad, diarrea, fatiga, anorexia, hipomagnesemia, hipokalemia, hipocalcemia, rash acneiforme, crecimiento anormal de pelo, toxicidad pulmonar, paroniquia				
<b>CETUXIMAB + IRINOTECÁN</b>	Cetuximab**	500 mg/m <sup>2</sup>	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	1		
	Toxicidad: Náuseas/vómitos, diarrea y síndrome colinérgico, neutropenia, trombocitopenia, reacciones hipersensibilidad, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, hipomagnesemia, hipokalemia, hipocalcemia, rash acneiforme, crecimiento anormal de pelo, toxicidad pulmonar, paroniquia				
* Se puede empezar la primera semana a 80 mg y la segunda semana a 120 mg y aumentar si buena tolerancia					
** Cetuximab se puede administrar de forma semanal, con una dosis de carga de 400 mg/m <sup>2</sup> seguida de 200 mg/m <sup>2</sup>					
*** No financiado en el SNS de España					

ESQUEMA	FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	PERIODICIDAD	DURACIÓN
<b>PANITUMUMAB</b>	Panitumumab	6 mg/kg	1	c/14 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Toxicidad: Náuseas/vómitos, diarrea, fatiga, rash acneiforme, hipomagnesemia, hipokalemia, hipocalcemia, crecimiento anormal de pelo, paroniquia, toxicidad pulmonar				
<b>TRASTUZUMAB + LAPATINIB***</b>	Trastuzumab	4 mg/kg dosis de carga seguido de 2 mg/kg	1	c/7 días	Hasta progresión o toxicidad inaceptable
	Lapatinib	1000 mg/24 h	1-21	c/21 días	
	Toxicidad: Náuseas/vómitos, diarrea, dolor abdominal, rash cutáneo, toxicidad ungueal, prurito, eritema, foliculitis, fatiga, anorexia, conjuntivitis, eritrodisestesia palmo-plantar, hiper bilirrubinemia, disminución FEVI				
<p>* Se puede empezar la primera semana a 80 mg y la segunda semana a 120 mg y aumentar si buena tolerancia</p> <p>** Cetuximab se puede administrar de forma semanal, con una dosis de carga de 400 mg/m<sup>2</sup> seguida de 200 mg/m<sup>2</sup></p> <p>*** No financiado en el SNS de España</p>					

# Cáncer ANAL

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer anal es una enfermedad que se produce a partir de la multiplicación descontrolada de las células que recubren el ano, el conducto por donde se expulsa las heces. Es una enfermedad poco frecuente, representando aproximadamente el 2,5% de todos los cánceres del tracto gastrointestinal (58). A pesar de su baja incidencia, el cáncer anal es una patología relevante debido a su alta mortalidad en las etapas avanzadas de la enfermedad.

## 2. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El cáncer anal es una enfermedad que se produce a partir de la multiplicación descontrolada de las células que recubren el ano. La etiología exacta del cáncer anal es desconocida, pero se cree que existe una asociación con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), que es el mismo virus que causa cáncer cervical y otros tipos de cáncer (59). El VPH es una infección de transmisión sexual y se estima que el 80-90% de los casos de cáncer anal están asociados con esta infección (60). Además, se ha demostrado que el tabaquismo, la inmunosupresión y las enfermedades inflamatorias intestinales también pueden aumentar el riesgo de cáncer anal (61). La fisiopatología del cáncer anal es compleja y aún no se comprende completamente. Se cree que el VPH infecta las células anales y produce una serie de proteínas que pueden inactivar las proteínas supresoras de tumores. Además, el VPH también puede alterar la expresión de genes involucrados en la reparación del ADN, lo que aumenta la probabilidad de mutaciones genéticas y la progresión a un cáncer (62).

## 2.1 MODELO DE CARCINOGENESIS DEL CÁNCER ANAL (60)

El término «cáncer anal» generalmente se refiere al cáncer de células escamosas (CCE), que representa la mayoría de los cánceres que surgen en el canal anal. Los adenocarcinomas anales son menos comunes y se tratan de manera similar al adenocarcinoma rectal. Por otro lado, los CCE que surgen en el recto se tratan como CCE del canal anal.

El modelo de carcinogénesis del cáncer anal sugiere que la infección por VPH es un factor clave en el desarrollo de la enfermedad. Los estudios han demostrado que la infección por VPH está presente en la mayoría de los casos de cáncer anal y que la carga viral está asociada con el riesgo de cáncer. La infección por VPH puede causar una variedad de cambios celulares, incluyendo la metaplasia, displasia y neoplasia. La metaplasia es un cambio en el tipo de células que recubren el ano, mientras que la displasia es una lesión preneoplásica que se caracteriza por un crecimiento celular anormal. La neoplasia es una lesión tumoral que se caracteriza por una proliferación celular descontrolada.

El cáncer anal es una enfermedad causada por la acumulación de alteraciones genéticas en las células del canal anal. Los estudios han identificado varios tipos de alteraciones genéticas en el cáncer anal, incluyendo mutaciones puntuales, deleciones, amplificaciones génicas y reordenamientos cromosómicos.

Las mutaciones puntuales, que son cambios en una única base nitrogenada del ADN, son un tipo común de alteración genética en el cáncer anal. La más frecuente es la mutación del gen TP53, que codifica para la proteína p53, un supresor tumoral clave que ayuda a prevenir el crecimiento y la proliferación celular anómala. Las mutaciones en TP53 ocurren en aproximadamente el 70% de los casos de cáncer anal, lo que sugiere que es un evento crítico en la patogénesis de esta enfermedad (63).

## 3. FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el cáncer anal incluyen la infección por VPH, el tabaquismo, la inmunosupresión y las enfermedades inflamatorias intestinales. La infección por VPH es el factor de riesgo más importante y se estima que el 80-90% de los casos de cáncer anal están relacionados con esta infección. La infección por VPH se adquiere a través del contacto sexual y puede estar presente durante años antes de que se desarrolle el cáncer. El tabaquismo también se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer anal, posiblemente debido a la exposición a carcinógenos presentes en el humo del tabaco. La inmunosupresión, ya sea por infección por VIH, trasplante de órganos o tratamiento con medicamentos inmunosupresores, también puede aumentar el riesgo de cáncer anal. Las enfermedades inflamatorias intestinales, como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, también se han relacionado con un mayor riesgo de cáncer anal (64).

## 4. SIGNOS Y SÍNTOMAS

El sangrado rectal es el síntoma inicial más común del cáncer anal y ocurre en aproximadamente el 45% de los pacientes. El dolor ano-rectal o la sensación de una masa rectal está presente en el 30%, mientras que el 20% no presenta síntomas relacionados con el tumor. El sangrado de una masa en el esfínter anal o justo encima puede atribuirse erróneamente a hemorroides y esto puede retrasar el diagnóstico (65).

Entre los pacientes con cáncer anal de células escamosas hay antecedentes de condiloma anorrectal en aproximadamente el 50% de los hombres homosexuales y en menos del 30% de las mujeres y los hombres heterosexuales; estos valores son mucho mayores que en los controles normales, 1-2% (66).

## 5. DIAGNÓSTICO Y DETECCIÓN PRECOZ

El cáncer anal de células escamosas se presenta con sangrado, pero el diagnóstico puede retrasarse al ser atribuido a las hemorroides. El examen anorrectal digital es una herramienta clínica esencial de bajo coste para la detección de lesiones en la zona anal. El diagnóstico de cáncer anal se realiza mediante biopsia y confirmación histológica. Las pruebas de imagen juegan un papel importante en la estadificación del tumor y en la determinación de la extensión de la enfermedad.

En cuanto a la prevención y detección precoz, la vacunación contra el VPH se recomienda para la prevención del cáncer cervical y puede ser importante también para el cáncer anal. Los programas de cribado utilizando citología anal y anoscopia de alta resolución se han propuesto para poblaciones de alto riesgo, aunque aún no se ha demostrado un efecto preventivo del cribado en estos grupos en estudios controlados aleatorios, por lo que no se puede recomendar rutinariamente (61).

## 6. TRATAMIENTO: CIRUGÍA, RADIOTERAPIA Y TRATAMIENTO SISTÉMICO

El tratamiento del cáncer anal es multidisciplinar y depende del estadio de la enfermedad y puede incluir cirugía, radioterapia y tratamiento sistémico con quimioterapia y/o inmunoterapia. En casos tempranos de la enfermedad, se puede realizar una cirugía para extirpar el tumor. En casos más avanzados, puede ser necesaria una combinación de radioterapia y quimioterapia para reducir el tamaño del tumor y prevenir la propagación de las células cancerosas. La inmunoterapia también puede ser una opción de tratamiento en casos avanzados de la enfermedad. La elección del tratamiento depende de varios factores, incluyendo el estadio de la enfermedad, la ubicación del tumor y la salud general del paciente (61).

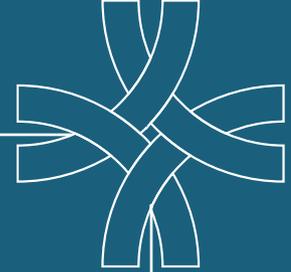
En cuanto a la cirugía, existen diferentes técnicas que pueden ser utilizadas, como la escisión local, la resección amplia y la amputación abdominoperineal (67). La escisión local implica la eliminación del tumor y un margen de tejido sano circundante. La resección amplia es una técnica que implica la eliminación de una parte del recto y del canal anal, y puede ser necesaria en casos más avanzados de la enfermedad. La amputación abdominoperineal es una técnica que implica la eliminación del recto, el canal anal y el esfínter anal, y puede ser necesaria en casos avanzados de la enfermedad en los que se requiere una extirpación más extensa del tumor.

En cuanto a la radioterapia, esta puede ser administrada antes o después de la cirugía, dependiendo de la ubicación del tumor y del estadio de la enfermedad. La radioterapia puede ser administrada mediante radioterapia externa o braquiterapia, que implica la inserción de fuentes radiactivas en el área del tumor (68).

En cuanto a la quimioterapia, se utiliza para tratar el cáncer anal avanzado o diseminado, y puede administrarse junto con la radioterapia para mejorar la eficacia del tratamiento (69). La inmunoterapia, que implica el uso de medicamentos que ayudan al sistema inmunológico del cuerpo a combatir el cáncer, también puede ser una opción de tratamiento en casos avanzados de la enfermedad (70).

- **Quimiorradioterapia concomitante:** Este es el tratamiento estándar para el cáncer anal localmente avanzado. La quimioterapia y la radioterapia se administran simultáneamente durante varios ciclos. La quimioterapia ayuda a potenciar los efectos de la radioterapia y a prevenir la diseminación del cáncer a otras partes del cuerpo. Los medicamentos más comunes utilizados en la quimioterapia son la mitomicina C y el 5-fluorouracilo (5-FU).
- **Quimioterapia:** La quimioterapia sola se utiliza a menudo en pacientes con cáncer anal avanzado que no pueden someterse a cirugía o radioterapia, o que han experimentado una recurrencia después del tratamiento inicial. Los medicamentos más comunes utilizados en la quimioterapia son el cisplatino, el 5-fluorouracilo y la capecitabina.
- **Inmunoterapia:** Actualmente, se están llevando a cabo estudios clínicos para evaluar la eficacia de la inmunoterapia en el cáncer anal. Uno de los enfoques más prometedores es el uso de inhibidores de punto de control inmunitario, como pembrolizumab o nivolumab.

Además, se están llevando a cabo estudios clínicos para evaluar otras combinaciones de medicamentos y enfoques terapéuticos, como la radioterapia intensificada y la quimioterapia neoadyuvante. Estos estudios tienen como objetivo mejorar los resultados de los pacientes con cáncer anal y reducir los efectos secundarios del tratamiento.



# FICHAS FÁRMACOS





## FÁRMACO

### 5-FLUOROURACILO

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico
  - Tratamiento adyuvante en cáncer de colon y recto

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** 400 mg/m<sup>2</sup> IV en una dosis el día 1 seguida inmediatamente de 2400 mg/m<sup>2</sup> IV durante 46 horas.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Considerar la reducción de dosis sólo en caso de insuficiencia renal grave.
  - Si fallo hepático:
    - Bilirrubina >3 LSN: 50% dosis
    - Bilirrubina >4 LSN: omitir
  - Si neutrófilos < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l o plaquetas < 75 x10<sup>9</sup>/l: Retrasar el tratamiento 1 semana. Repetir hemograma y, si el resultado está dentro de los valores normales, reanudar el tratamiento. Para los pacientes con recuentos bajos recurrentes, considerar una reducción de la dosis del 20% para los ciclos posteriores.
- ▶ **REVISAR:** Hemograma. Función hepática. Función renal.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Folinato de calcio en 250 ml de cloruro de sodio al 0,9% durante 30 minutos.
- ▶ Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.
- ▶ Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión ambulatoria.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq$  4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.

- Antagonistas de la vitamina K; puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
- Fenitoína; puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
- Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
- Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del Fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^{\circ} &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>

## EFECTOS ADVERSOS

- ▶ Tras infusiones intravenosas más prolongadas, se producen con mayor frecuencia mucositis, síndrome mano-pie y diarrea.
- ▶ La leucopenia es la toxicidad habitual que limita la dosis tras la administración IV en bolo.

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):
- ▶ La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad.

### Caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD

Para la caracterización fenotípica de la deficiencia de DPD, se recomienda la medición previa al tratamiento de los niveles plasmáticos de uracilo, el sustrato endógeno de la DPD. Las concentraciones elevadas de uracilo antes del tratamiento están relacionadas con un aumento del riesgo de toxicidad. A pesar de las dudas acerca de los umbrales que definen la deficiencia completa y parcial de DPD, un nivel de uracilo en sangre  $\geq 16$  ng/ml y  $< 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia parcial de DPD y asociado con un aumento del riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas. Un nivel de uracilo en sangre  $\geq 150$  ng/ml se debe considerar indicativo de deficiencia completa de DPD y asociado con un riesgo de toxicidad por fluoropirimidinas potencialmente mortal o mortal.

### Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen *DPYD* antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD. Hay cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A [también conocida como *DPYD\*2A*], c.1679T>G [*DPYD\*13*], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

### **Asignación del fenotipo DPD de con base en la presencia de alelos de función normal, de reducción o de pérdida de función, implicaciones y recomendaciones de ajuste de dosis de inicio de capecitabina y 5-FU, de acuerdo a las recomendaciones del CPIC\***

Genotipo	Puntuación de actividad	Fenotipo más probable	Implicaciones del fenotipo	Dosis de inicio
2 alelos de función normal	2	Metabolizador normal	Actividad enzimática de DPD normal	Dosis estándar
2 alelos de reducción de función; 1 alelo de pérdida/reducción de función + 1 alelo normal	1-1,5	Metabolizador intermedio	Actividad enzimática de DPD reducida	Dosis reducidas
1 alelo de pérdida de función + 1 alelo de reducción de función	0.5	Metabolizador lento	Actividad enzimática de DPD muy reducida o ausente	Evitar fluoropirimidinas
2 alelos de pérdida de función	0			

\* *Clinical Pharmacogenetics Implementation & Consortium (CPIC). CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD.*  
<https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-forfluoropyrimidines-and-dpyd/>.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz ultravioleta durante el tratamiento.

## FÁRMACO

### CAPECITABINA

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III
  - Cáncer colorrectal metastásico

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Monoterapia: 1.250 mg/m<sup>2</sup> c/12 h durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de 7 días (dosis diaria total de 2.500 mg/m<sup>2</sup>)
  - En combinación: 800-1.000 mg/m<sup>2</sup> c/12 h durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días. Cuando se administra con irinotecán, la dosis inicial recomendada es de 800 mg/m<sup>2</sup> c/12 h durante 14 días seguido de un periodo de descanso de 7 días
  - Concomitante con radioterapia en pacientes con cáncer de recto: 825 mg/m<sup>2</sup> c/12 h durante la RT
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Insuficiencia Renal (IR):
    - Grave (ClCr basal <30 mL/min): No administrar
    - Moderada (ClCr basal 30-50 mL/min): reducir un 25% la dosis inicial de 1250 mg/m<sup>2</sup> (no es necesario reducir la dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup>)
    - Leve (ClCr basal 51-80 mL/min): No requiere ajuste de dosis inicial
  - Insuficiencia Hepática (IH):
    - Contraindicado en IH grave.
    - No se disponen de datos de seguridad y eficacia suficientes en pacientes con IH para recomendar un ajuste de dosis. Se debe interrumpir la administración de capecitabina si se produce un aumento relacionado con el tratamiento de la bilirrubina >3 x LSN o de ALT/AST >2,5 x LSN, pudiendo reanudar el tratamiento cuando bilirrubina ≤3 x LSN o AST/ALT ≤2.5 x LSN.
  - La siguiente tabla recoge las modificaciones posológicas en función del grado de toxicidad:

GRADOS DE TOXICIDAD	CAMBIOS DE DOSIS DENTRO DE UN CICLO DE TRATAMIENTO	AJUSTE DE DOSIS PARA EL PRÓXIMO CICLO/DOSIS (% DE DOSIS INICIAL)
<b>GRADO 1</b>	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
<b>GRADO 2</b>		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	100%
2ª aparición		75%
3ª aparición		50%
4ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
<b>GRADO 3</b>		
1ª aparición	Interrumpir hasta que remita a grado 0-1	75%
2ª aparición		50%
3ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede
<b>GRADO 4</b>		
1ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente o Si el médico considera que es más beneficioso para el paciente continuar, interrumpir hasta que remita a grado 0-1	50%
2ª aparición	Interrumpir el tratamiento de forma permanente	No procede

Una vez que se reduzca la dosis, no debe incrementarse posteriormente.

► **REVISAR:**

- Función renal y hepática, hemograma, signos de deshidratación en caso de diarrea, toxicidad cutánea, signos de mucositis y calcemia.
- Monitorizar para detectar complicaciones oftalmológicas especialmente en pacientes con antecedentes de trastornos oculares.
- Antes del inicio del tratamiento se deben realizar pruebas fenotípicas y/o genotípicas de deficiencia de DPD, por un riesgo incrementado de toxicidad relacionada con la administración de fluoropirimidinas en pacientes con deficiencia de dicha enzima. Las variantes DPD principalmente asociadas con un riesgo incrementado de toxicidad grave o potencialmente mortal son: c.1905+1G>A (también conocida como DPYD\*2A), c.1679T>G (DPYD\*13), c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3.

Asignación del fenotipo DPD de con base en la presencia de alelos de función normal, de reducción o de pérdida de función, implicaciones y recomendaciones de ajuste de dosis de inicio de capecitabina y 5-FU, de acuerdo a las recomendaciones del CPIC*				
Genotipo	Puntuación de actividad	Fenotipo más probable	Implicaciones del fenotipo	Dosis de inicio
2 alelos de función normal	2	Metabolizador normal	Actividad enzimática de DPD normal	Dosis estándar
2 alelos de reducción de función; 1 alelo de pérdida/reducción de función + 1 alelo normal	1-1,5	Metabolizador intermedio	Actividad enzimática de DPD reducida	Dosis reducidas
1 alelo de pérdida de función + 1 alelo de reducción de función	0.5	Metabolizador lento	Actividad enzimática de DPD muy reducida o ausente	Evitar fluoropirimidinas
2 alelos de pérdida de función	0			

\* *Clinical Pharmacogenetics Implementation & Consortium (CPIC). CPIC® Guideline for Fluoropyrimidines and DPYD. <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-forfluoropyrimidines-and-dpyd/>.*

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Los comprimidos se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

## MEDICACIÓN

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

### ▶ INTERACCIONES:

- Brivudina → Contraindicado su uso, puede ser mortal. Esperar al menos 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el inicio de capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 h después de la última dosis de capecitabina.
- Alopurinol. Evitar el uso concomitante (puede disminuir la eficacia del 5-FU)
- Anticoagulantes derivados de cumarina → Monitorizar estrechamente la respuesta anticoagulante y ajustar convenientemente la dosis del mismo del fármaco.
- Sustratos del citocromo P-450 2C9. Con fenitoína se debe monitorizar regularmente a los pacientes para detectar un posible aumento de concentraciones plasmáticas de fenitoína. Con sulfonilureas puede verse aumentada la exposición al antidiabético y el riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario ajustar la dosis.
- Ácido folínico/ácido fólico → La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia en el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup>/día, siendo de 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día cuando se combina con ácido folínico. Puede haber un aumento importante de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico (precaución con los suplementos multivitamínicos).

## EFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos limitantes de dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y síndrome mano-pie.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Síndrome mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenga la piel limpia e hidratada, evitando agua caliente y baños prolongados. Se recomiendan cremas de urea al 10%</li> <li>• Mantenga los pies y las manos alejados de fuentes de calor</li> <li>• Lleve siempre zapatos cómodos que no le opriman el pie</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^{\circ} &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Algunos medicamentos interactúan de forma importante con capecitabina. Informe a su médico o farmacéutico de la toma del fármaco para evitar posibles interacciones relevantes.
- ▶ Contiene lactosa, precaución en pacientes alérgicos o intolerantes.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación oral durante el tratamiento con capecitabina. Es importante también que mantenga hidratada la mucosa oral y mantenga una buena higiene bucal para prevenir la aparición de mucositis.
- ▶ Informar a los pacientes de la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de aparición de toxicidad moderada o grave.
- ▶ En caso de diarrea puede tomar loperamida. Si presenta >6 deposiciones al día, o son menos pero acompañadas de otros síntomas como retortijones, fiebre o malestar general importante debe ponerse en contacto con un médico.
- ▶ Es importante evitar la luz solar, especialmente en las horas centrales del día. Es recomendable usar un factor de protección alto. Para evitar toxicidad cutánea, hidrate la piel a diario y use zapato cómodo que no le comprima el pie.

## 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.

## FÁRMACO

### RALTITREXED

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento paliativo del cáncer colorrectal avanzado cuando la terapia de 5FU+LV es inaceptable o inapropiada para el paciente

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** La dosis debe calcularse en función del área de superficie corporal. La dosis recomendada es de 3 mg/m<sup>2</sup>
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Toxicidad hematológica:
    - Grado 3 (neutropenia con recuento de neutrófilos <1900/mm<sup>3</sup> o trombocitopenia con recuento plaquetas <49.000/ mm<sup>3</sup>): reducción de la dosis 25%.
    - Grado 4 (neutropenia con recuento de neutrófilos <1000/mm<sup>3</sup> o trombocitopenia con recuento plaquetas <25.000/ mm<sup>3</sup>): reducción de la dosis 50%.
  - Toxicidad gastrointestinal
    - Grado 3 (diarrea tolerable de más de dos días de evolución o mucositis con eritema, úlcera que no impida comer sólidos): reducción de la dosis 25%.
    - Grado 4 ((diarrea intolerable que requiere tratamiento o mucositis que impide comer): reducción de la dosis 50%.
  - Toxicidad renal: Es necesario calcular el aclaramiento de creatinina, antes del primer tratamiento y en tratamientos posteriores
  - Si el aclaramiento de creatinina es < 65 ml/min, se recomiendan las modificaciones posológicas indicadas a continuación:

Aclaramiento de creatinina	Dosis	Intervalo de dosis
>65 ml/min	100%	Cada 3 semanas
55 a 65 ml/min	75%	Cada 4 semanas
25 a 54 ml/min	50%	Cada 4 semanas
<25 ml/min	No se recomienda	No procede

- ▶ **REVISAR:**
  - Función renal.
  - Función hepática.
    - Hemograma.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Raltitrexed se administra por vía intravenosa. Se recomienda que la perfusión se administre durante un período de 15 minutos en 50 a 250 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa (dextrosa) 50mg/ml (5%).
- ▶ No se debe mezclar el medicamento con otros en el mismo recipiente de perfusión
- ▶ Hidratación, recomendada para aquellos pacientes más susceptibles a toxicidad por raltitrexed.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Leucovorina (ácido folínico), ácido fólico o preparaciones vitamínicas que los contenga, no deben administrarse inmediatamente antes o durante el tratamiento con raltitrexed, ya que, pueden interferir con su acción.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si t<sup>a</sup>&gt; 38°</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Se debe administrar con precaución en pacientes con función deprimida de la médula ósea, estado general deteriorado o sometidos previamente a radioterapia.
- ▶ Los pacientes de edad avanzada son más vulnerables a los efectos tóxicos del medicamento. Como la función renal tiende a deteriorarse con la edad y la eliminación plasmática de raltitrexed disminuye con dicho deterioro, hay riesgo de acumulación de este compuesto en pacientes de edad avanzada. Hay que extremar la atención para asegurar una adecuada vigilancia de las reacciones adversas, en especial de los signos de toxicidad gastrointestinal (diarrea o mucositis) y de mielosupresión (neutropenia, trombocitopenia, infección) y reducir la dosis o retrasar la administración si se considera apropiado.

- ▶ Una proporción del medicamento se excreta a través de las heces, por tanto, se deberá tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se recomienda la administración del medicamento en pacientes con insuficiencia hepática grave.
- ▶ Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de haber finalizado el tratamiento si un miembro de la pareja recibe raltitrexed

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ 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.
- ▶ Los pacientes deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 6 meses de finalización del tratamiento
- ▶ Debe mantener una adecuada hidratación antes, durante el tiempo que esté en tratamiento con raltitrexed.

## 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.

## FÁRMACO

### TRIFLURIDINA/TIPIRACILO (TAS-102)

(El fármaco es una combinación de dos principios activos en un único comprimido)

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Como monoterapia en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan sido previamente tratados o no se le considere candidatos al tratamiento con terapias disponibles, incluidas quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.
  - En combinación con bevacizumab para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCR) que hayan recibido dos regímenes previos de tratamiento anticanceroso incluyendo quimioterapias basadas en fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y/o agentes anti-EGFR.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Tanto en monoterapia como en combinación la dosis es 35 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas, días 1-5 y 8-12 de ciclos de 28 días. Dosis máxima 80 mg/dosis. En la tabla se muestra el cálculo de dosis inicial en base al área de superficie corporal (ASC).

Dosis Inicial	ASC (m2)	Dosis (mg) (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

- ▶ **TRATAMIENTO DE SOPORTE:** domperidona 10 mg tres veces al día (cada 8 horas) cuando sea necesario y loperamida 2 mg cuando sea requerido.

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Se permite hasta un máximo de tres reducciones de dosis, siendo la dosis mínima 20 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.
  - Nivel 1 de reducción de dosis: 30 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas.
  - Nivel 2 de reducción de dosis: 25 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas.
  - Nivel 3 de reducción de dosis: 20 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas.
- Toxicidad hematológica: si neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9$  /L o plaquetas  $\geq 75 \times 10^9$  /L: no reducción de dosis y/o interrupción del tratamiento.
  - Si neutrófilos 0,5-1,49  $\times 10^9$  /L o plaquetas 25- 74  $\times 10^9$  /L: interrupción del tratamiento hasta recuperación y reiniciar el tratamiento a la misma dosis inicial.
  - Si neutrófilos  $<0,5 \times 10^9$  /L o plaquetas  $< 25 \times 10^9$  /L interrupción del tratamiento hasta recuperación y si éste es superior a una semana, reiniciar con reducción de dosis con respecto al ciclo anterior.
  - Si neutropenia febril: interrupción del tratamiento y reiniciar con un nivel de dosis inferior con respecto a la dosis previa.
- Toxicidad no hematológica: cualquier toxicidad no hematológica de grado 3-4 (excepto para náuseas o vómitos controlados con antieméticos o diarrea grado 3 en respuesta a antidiarreicos) interrupción de tratamiento hasta resolución de la toxicidad a grado 1 o estado inicial y reiniciar con reducción de dosis con respecto a la dosis previa.
- Insuficiencia renal:
  - No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl  $\geq 30$  mL/min).
  - Pacientes con (CrCl  $< 30$  mL/min se recomienda iniciar con dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>. Se permite reducción de dosis a 15 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, no se recomienda en pacientes con enfermedad renal terminal (CrCl $<15$  mL/min o que requieran diálisis).
- Insuficiencia hepática: No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa puesto que no hay datos disponibles.
- No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$ . Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.

### ▶ REVISAR:

- Hemograma,
- Función renal,
- Función hepática

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ TRIFLURIDINA/TIPIRACILO se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

### ► INTERACCIONES:

- Trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores.
- Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando TRIFLURIDINA/TIPIRACILO se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.
- Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina puesto que puede dar lugar a una posible reducción de la actividad antiviral.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^a &gt; 38^\circ</math></li> </ul>
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizar con tiras reactivas para proteínas en orina</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Contiene lactosa, precaución en pacientes alérgicos o intolerantes.
- ▶ Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras toman TRIFLURIDINA/TIPIRACILO y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anti-conceptivos altamente eficaces mientras tomen TRIFLURIDINA/TIPIRACILO y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si TRIFLURIDINA/TIPIRACILO puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, y por tanto las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.
- ▶ Los hombres con una pareja en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento.

## CONTRAINDICACIÓN

- ▶ Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ No se debe utilizar durante el embarazo a menos que las condiciones clínicas de la mujer requieran tratamiento con TRIFLURIDINA/TIPIRACILO.
- ▶ Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TRIFLURIDINA/TIPIRACILO.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.

- ▶ Los comprimidos deben conservarse a temperatura ambiente, fuera del alcance de los niños, alejados de fuentes de calor, luz o humedad.
- ▶ Lavarse las manos después de tomarlos
- ▶ Si se interrumpe su tratamiento devuelva los comprimidos no utilizados al farmacéutico.

## ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado farmacológico.
- ▶ ¿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.

## FÁRMACO

### OXALIPLATINO

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento paliativo del cáncer colorrectal avanzado cuando la terapia de 5FU+LV es inaceptable o inapropiada para el paciente

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal: 85 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa cada dos semanas durante 12 ciclos (6 meses).
  - Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: 85 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa cada dos semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
  - Pauta cada 3 semanas: 130 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Toxicidad neurológica: Síntomas neurológicos (parestias, disestesias)

Duración	Gravedad	Reducción de dosis
> 7 días		130 mg/m <sup>2</sup> a 100 mg/m <sup>2</sup> 85 mg/m <sup>2</sup> a 65 mg/m <sup>2</sup> metastásico 85 mg/m <sup>2</sup> a 65 mg/m <sup>2</sup> adyuvante 65 mg/m <sup>2</sup> a 50 mg/m <sup>2</sup>
Hasta el ciclo siguiente	Parestias sin alteración funcional	85 mg/m <sup>2</sup> a 65 mg/m <sup>2</sup> metastásico 85 mg/m <sup>2</sup> a 65 mg/m <sup>2</sup> adyuvante
> 7 días	Parestias con alteración funcional	85 mg/m <sup>2</sup> a 50 mg/m <sup>2</sup>
Hasta el ciclo siguiente	Parestias con alteración funcional	Interrumpir oxaliplatino

- Si estos síntomas mejoran tras la interrupción del tratamiento con oxaliplatino, podrá considerarse reanudar el tratamiento.
- Toxicidad hematológica: neutrófilos < 1,5x10<sup>9</sup>/l o plaquetas < 50x10<sup>9</sup>/l: Retrasar el tratamiento hasta que los valores hematológicos vuelvan a niveles aceptables.
- Mucositis/estomatitis con o sin neutropenia: Retrasar hasta la recuperación de la mucositis/estomatitis a grado 1 o menos o recuento de neutrófilos ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l.

- ▶ Para el oxaliplatino combinado con 5-fluorouracilo se aplicarán los ajustes habituales de la dosis.
  - Diarrea de grado 4, neutropenia de grado 3-4 (neutrófilos < 1,0x10<sup>9</sup>/l), neutropenia febril o trombocitopenia de grado 3-4 (plaquetas < 50x10<sup>9</sup>/l): reducir a 65 mg/m<sup>2</sup> (contexto metastásico) o 75 mg/m<sup>2</sup> (contexto adyuvante), además de cualquier reducción de la dosis de 5-fluorouracilo que sea necesaria.
  - Insuficiencia renal: se ajusta la dosis según la toxicidad. No se ha de administrar oxaliplatino en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min).
- ▶ **REVISAR:**
  - Hemograma
  - Síntomas de toxicidad neurológicas: parestesias, disestesias

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Oxaliplatino se administra mediante infusión intravenosa central o periférica.
- ▶ No requiere hiperhidratación.
- ▶ Previo a la administración debe diluirse en suero glucosado 5% (250-500 ml) a concentración no inferior a 0,2 mg/ml.
- ▶ El tiempo de infusión es de 2 a 6 horas. En pacientes que sufran disestesia laringofaríngea aguda administrar las próximas dosis en 6 horas.
- ▶ La infusión de oxaliplatino siempre debe preceder a la administración de 5-fluorouracilo.
- ▶ En caso de extravasación, la administración debe interrumpirse inmediatamente.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Con medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. En caso de combinación de dichos medicamentos el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente.
  - Precaución cuando se administra junto con otros medicamentos con riesgo de producir rabdomiólisis.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Artralgia, mialgias	• Puede mejorar con la administración de paracetamol
Alteración de la función renal y/o hepática	• Seguimiento analítico
Pirexia, Fiebre	• Acuda al médico si $t^a > 38^{\circ}$
Proteinuria	• Monitorizar con tiras reactivas para proteínas en orina

## PRECAUCIONES

- ▶ Precaución en Insuficiencia renal leve o moderada por la posible aparición de reacciones adversas. No administrar en insuficiencia renal grave.
- ▶ En los estudios disponibles no se realizó ajuste de dosis en el caso de alteraciones hepáticas.
- ▶ En pacientes de edad avanzada no se ha observado un incremento de toxicidad del fármaco.
- ▶ Vigilar a pacientes con antecedentes de alergia a otros medicamentos derivados del platino. En caso de manifestaciones anafilácticas interrumpir la infusión y administrar tratamiento sintomático adecuado. Contraindicada la administración de oxaliplatino a estos pacientes.
- ▶ En caso de extravasación del oxaliplatino, debe suspenderse inmediatamente la infusión e iniciar el tratamiento sintomático local habitual.
- ▶ Vigilar la toxicidad neurológica del oxaliplatino.
- ▶ Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR). Se han notificado casos en pacientes que reciben quimioterapia combinada con oxaliplatino.
- ▶ Monitorizar intervalo QT. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del QT, aquellos que tomen medicamentos conocidos por alargar el intervalo QT, y aquellos con desequilibrios electrolíticos como la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT debe suspenderse el tratamiento.
- ▶ Se recomienda precaución si se administran medicamentos asociados con la rabdomiolisis simultáneamente con oxaliplatino. Tomar medidas en caso de dolor muscular e inflamación, en combinación con debilidad, fiebre o orina oscurecida.
- ▶ Se debe evitar el embarazo durante el tratamiento y durante al menos 6 meses después de haber finalizado el tratamiento con oxaliplatino
- ▶ Contraindicado en hipersensibilidad al fármaco, insuficiencia renal grave, pacientes con neutropenia y/o plaquetopenia.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ 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.
- ▶ Los pacientes deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y hasta 6 meses de finalización del 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.

## FÁRMACO

### IRINOTECÁN

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicación:** Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal avanzado:
  - En primera línea para la enfermedad avanzada en combinación con 5-fluorouracilo y ácido folínico.
  - En monoterapia tras fracaso a régimen que contenga 5-fluorouracilo.
  - En combinación con cetuximab para el tratamiento de pacientes con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en cáncer colorrectal metastásico con RAS no mutado (wild type), que no han recibido tratamiento previo para el cáncer metastásico o después del fracaso de un tratamiento citotóxico que haya incluido irinotecán.
  - En combinación con bevacizumab, 5-fluorouracilo y ácido folínico para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.
  - En combinación con capecitabina con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico colorrectal.

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

Tipo de régimen	Periodicidad	Dosis
Monoterapia	Cada 14 días	180 mg/m <sup>2</sup>
Monoterapia	Cada 21 días	350 mg/m <sup>2</sup> (rango 200-350 mg/ m <sup>2</sup> ) Iniciar 300 mg/m <sup>2</sup> en >70 años o PS=2
Monoterapia	Cada 28 días	60 mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15
Monoterapia	Cada 42 días (días 1,8,15,22)	125 mg/m <sup>2</sup> (rango 50-150 mg/m <sup>2</sup> )
Terapia combinada	Cada 14 días	180 mg/m <sup>2</sup>

*\* Hasta progresión o toxicidad inaceptable.*

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	Dosis
<10 mL/min Hemodiálisis	50-66%

- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Periodicidad	Dosis
> 5 LSN	y	>1,5-3 LSN	Cada 21 días Cada 42 días	200mg/m <sup>2</sup> 60 mg/m <sup>2</sup> (días 1,8,15,22)
< 5 LSN	y	<3 LSN	Cada 42 días	50 mg/m <sup>2</sup> (días 1,8,15,22)
> 10 LSN	o	> 3 LSN	Cada 21 días	Contraindicado
5,1-20 LSN	y	1,5-3 LSN	Cada 42 días	40 mg/m <sup>2</sup> (días 1,8,15,22)

\* No existe información con terapia combinada cada 14 días en IH grave.

\* Se debe realizar screening para Síndrome de Gilbert. Iniciar con 200mg/m<sup>2</sup>.

- Modificaciones de dosis por toxicidad:

Dosis inicial	1ª reducción	2ª reducción	3ª reducción
350 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
125 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	80 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
60mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>	40 mg/m <sup>2</sup>	Suspender

- Toxicidad hematológica:

Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas 75 a <100 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos 0,5 a <1 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas 10 a <50 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción
Neutrófilos <1 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas 10 a <50 x 10 <sup>9</sup> /L con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción
Neutrófilos <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas <10 x 10 <sup>9</sup> /L o neutropenia febril	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción

- Toxicidad no hematológica grado 3: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 1ª reducción de dosis.
- Toxicidad no hematológica grado 4: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 2ª reducción de dosis.

#### ▶ REVISAR:

- Función renal.
- Función hepática.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Síntomas digestivos y colinérgicos.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Irinotecán se administra en perfusión intravenosa de 90 minutos, estable en cloruro sódico 0,9% y glucosado 5%.
- ▶ Administrar atropina 0,3-1,2 mg SC previo a la administración de irinotecán.
- ▶ Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.
- ▶ Fármaco de moderado poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con corticoide y antagonista 5HT3 según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Vacunas atenuadas.
  - Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
  - Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.
  - Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
  - Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
  - Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
  - La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán.

## EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (loperamida).</li> <li>• Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> <li>• Limitar el consumo de cafeína.</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol.</li> <li>• Evitar AINEs por el riesgo de sangrado.</li> <li>• Realizar ejercicio suave.</li> <li>• Descansar con frecuencia</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>T^a &gt; 38^\circ</math></li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosiltransferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico.
- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a irinotecán, a los derivados de la camptotecina o a alguno de los excipientes.
- ▶ Contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina  $>3$  LSN o transaminasas  $>10$  LSN).
- ▶ Contraindicado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica, u obstrucción intestinal.
- ▶ Contraindicado en pacientes con mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Contraindicado en pacientes con infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ Contraindicado en combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ Se debe evitar el embarazo o lactancia.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosiltransferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a irinotecán, a los derivados de la camptotecina o a alguno de los excipientes.
- ▶ Pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina  $>3$  LSN o transaminasas  $>10$  LSN).
- ▶ Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
- ▶ Obstrucción intestinal.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ Embarazo o lactancia.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Explicar síntomas de alarma para detectar la diarrea grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar deshidratación y recibir reposición de líquidos y electrolitos según sea necesario.
- ▶ Educar en la utilización de loperamida para manejar la diarrea asociada con este fármaco.

## FÁRMACO

### CETUXIMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:** cetuximab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo
  - en combinación con quimioterapia basada en irinotecán.
  - en primera línea en combinación con FOLFOX.
  - en monoterapia en aquellos pacientes en los que haya fracasado el tratamiento con oxaliplatino e irinotecán y que no toleren irinotecán.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - La dosis recomendada de cetuximab es una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez a la semana o bien 500 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - **Diarrea:**
    - Grado 2, se recomienda retrasar el tratamiento hasta toxicidad grado 1 o ninguna y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, sin reducción de dosis; segundo evento, reducir la dosis un 25%; tercer evento, reducir la dosis un 50%; cuarto evento, omitir cetuximab.
    - Grado 3-4, se recomienda retrasar el tratamiento hasta toxicidad grado 1 o ninguna y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, reducir la dosis un 50%; segundo evento, omitir cetuximab.
  - **Toxicidad cutánea:**
    - Si un paciente presenta una reacción cutánea intolerable o grave (grado ≥ 3: rash que afecta a >30% de la superficie corporal con interferencia en las actividades de la vida diaria; Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2 (rash que afecta a 10-30% de la superficie corporal y puede o no asociar síntomas como el prurito o la xerosis).
    - Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis. Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (reducción del 25% de la dosis después de la segunda vez, y del 50% después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2. Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o éstas no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se precisa la suspensión del tratamiento con cetuximab de forma permanente.

► **REVISAR:**

- Hemograma.
- Bioquímica con electrolitos (potasio, calcio y magnesio).
- Gen RAS de tipo nativo.

## ADMINISTRACIÓN

- La dosis inicial de cetuximab debe administrarse lentamente y la velocidad de perfusión no debe superar los 5 mg/min. El tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos. Si se tolera la primera dosis, todas las dosis posteriores se administrarán durante 90 minutos. La velocidad de perfusión no debe superar los 10 mg/min.
- Aunque la información del producto recomienda una velocidad máxima de infusión de 5 mg/min para la dosis de carga y 10 mg/min para las dosis posteriores, en los ensayos clínicos se utilizaron velocidades de 2 horas para la dosis de carga y 60 minutos para las dosis posteriores.
- Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticoesteroide al menos 1 hora antes de la administración de cetuximab. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores.
- La información del producto recomienda un período de observación de una hora después de completar la infusión de cetuximab. Sin embargo, con el uso de medidas profilácticas de rutina, en la práctica clínica la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión es muy baja y generalmente ocurre en los primeros 15-30 minutos de la infusión. Cetuximab debe administrarse antes de la quimioterapia, la cual no debe iniciarse antes de una hora tras la finalización de la infusión de cetuximab.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- **INTERACCIONES:**
  - Agentes quimioterápicos: mayor incidencia de reacciones adversas específicas cuando se usa en combinación. Se recomienda vigilar de cerca (por ejemplo, toxicidad cardíaca y síndrome mano-pie cuando se combina con fluoropirimidinas; diarrea grave con capecitabina y oxaliplatino).

## EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Diarrea, deshidratación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Acné	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre.</li> <li>• Puede requerir el uso de corticoides tópicos y/o antibióticos tópicos.</li> <li>• Evitar la luz solar directa y usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30. Utilizar sombrero, mangas largas y pantalones largos para salir en los días soleados.</li> </ul>
Crecimiento anormal del cabello, paroniquia (efecto tardío)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar champús neutros para lavarse el pelo.</li> <li>• Cuando utilice el secador, use aire tibio, nunca muy caliente.</li> <li>• Evitar los traumatismos, la fricción y la presión repetidos sobre las uñas y los lechos ungueales debido a la manicura, las uñas artificiales, las mordeduras de uñas, los pa-drastros o la eliminación de la cutícula.</li> <li>• Limitar el contacto con detergentes, productos tóxicos para las uñas y el uso de qui-taesmaltes y endurecedores.</li> <li>• Aplicar emolientes tópicos en cutículas y tejidos periungueales todos los días.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38° C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias.</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho.</li> </ul>
Malestar general, cefalea, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día).</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>
Hipomagnesemia, hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico.</li> </ul>
Trastornos oculares, conjuntivitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parpadear frecuentemente.</li> <li>• Evitar frotarse los ojos.</li> <li>• Consultar al médico.</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si fiebre &gt; 38° C.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Es frecuente que aparezcan reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones anafilácticas, con resultado de muerte en algunos casos.
- ▶ Las reacciones cutáneas son muy frecuentes y puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento. De acuerdo con las guías de práctica clínica, se debe considerar el uso profiláctico de tetraciclinas orales (6-8 semanas) y la aplicación tópica de hidrocortisona crema al 1% con agente hidratante, aunque la prevención con corticosteroides tópicos de forma concomitante es controvertida.
- ▶ Insuficiencia renal y hepática.
- ▶ Alteraciones electrolíticas: se producen con frecuencia descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico, que pueden provocar hipomagnesemia grave. La hipomagnesemia es reversible después de interrumpir el tratamiento con cetuximab. Además, puede producirse hipopotasemia a consecuencia de la dia-

rea. También puede producirse hipocalcemia; en particular la frecuencia de la hipocalcemia grave puede estar aumentada cuando se utiliza en combinación con quimioterapia basada en platino. Se recomienda realizar determinaciones de los niveles de electrolitos séricos antes del tratamiento y de forma periódica durante el tratamiento con cetuximab. Se recomienda la repleción de electrolitos según necesidades.

- ▶ Trastornos cardiovasculares. Cuando se prescriba cetuximab, debe tenerse en cuenta el estado cardiovascular y funcional de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotóxicos como las fluoropirimidinas.
- ▶ Trastornos oculares. Los pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de queratitis, de forma aguda o empeoramiento de inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, se deben derivar inmediatamente a un especialista en oftalmología.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3-4) conocidas a cetuximab.
- ▶ Pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen RAS mutado o en los que el estado mutacional del gen RAS se desconozca.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Instruir al paciente para reconocer los síntomas de una reacción de naturaleza anafiláctica. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si presentan síntomas o signos de una reacción relacionada con la perfusión.
- ▶ 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.
- ▶ Medidas anticonceptivas.

## FÁRMACO

### PANITUMUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:** En el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma colorrectal metastásico (CCRm) con *RAS* no mutado (*wild-type*):
  - En primera línea en combinación con FOLFOX o FOLFIRI.
  - En segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes que han recibido primera línea con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (excepto irinotecán).
  - En monoterapia tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - 6 mg/kg de peso corporal, administrada una vez cada dos semanas.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Toxicidad cutánea: si un paciente presenta una reacción cutánea grado  $\geq 3$ , se recomienda retrasar el tratamiento con panitumumab hasta toxicidad grado  $\leq 2$  y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, sin reducción de dosis; segundo evento, reducir la dosis un 20-25%; tercer evento, reducir la dosis un 40-50%; cuarto evento, omitir panitumumab.
- ▶ **REVISAR:**
  - Hemograma.
  - Bioquímica con electrolitos (potasio, calcio y magnesio).
  - Gen *RAS* de tipo nativo.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Panitumumab se debe administrar en perfusión intravenosa mediante una bomba de perfusión. Antes de la perfusión, panitumumab debe diluirse en una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/ml.
- ▶ Panitumumab se debe administrar a través de una vía periférica o un catéter permanente, y utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 micrómetros dispuesto en línea.
- ▶ La vía a través de la que se realiza la perfusión debe limpiarse con solución de cloruro de sodio antes y después de la administración de panitumumab para evitar la mezcla con otros medicamentos o soluciones intravenosas.
- ▶ El tiempo de perfusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse de 30 a 60 minutos. Las dosis superiores a 1.000 mg se deben perfundir durante aproximadamente 90 minutos.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

## EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Diarrea, deshidratación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Acné	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre.</li> <li>• Puede requerir el uso de corticoides tópicos y/o antibióticos tópicos.</li> <li>• Evitar la luz solar directa y usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> <li>• Utilizar sombrero, mangas largas y pantalones largos para salir en los días soleados.</li> </ul>
Crecimiento anormal del cabello, paroniquia (efecto tardío)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar champús neutros para lavarse el pelo.</li> <li>• Cuando utilice el secador, use aire tibio, nunca muy caliente.</li> <li>• Evitar los traumatismos, la fricción y la presión repetidos sobre las uñas y los lechos ungueales debido a la manicura, las uñas artificiales, las mordeduras de uñas, los padrastros o la eliminación de la cutícula.</li> <li>• Limitar el contacto con detergentes, productos tóxicos para las uñas y el uso de quitaesmaltes y endurecedores.</li> <li>• Aplicar emolientes tópicos en cutículas y tejidos periungueales todos los días.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38° C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias.</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho.</li> </ul>
Malestar general, cefalea, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día).</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>
Hipomagnesemia, hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico.</li> </ul>
Trastornos oculares, conjuntivitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parpadear frecuentemente.</li> <li>• Evitar frotarse los ojos.</li> <li>• Consultar al médico.</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si fiebre &gt; 38° C.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Es frecuente que aparezcan reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones anafilácticas, con resultado de muerte en algunos casos.
- ▶ Las reacciones cutáneas son muy frecuentes y puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento. En los ensayos clínicos, tras el desarrollo de reacciones dermatológicas graves (incluida la estomatitis), se notificaron casos de complicaciones infecciosas que incluyeron sepsis y fascitis necrotizante, que en raras ocasiones provocaron la muerte, y abscesos locales que requirieron incisión y drenaje. En aquellos pacientes que presenten reacciones dermatológicas graves o toxicidad del tejido blando o cuyas reacciones empeoren mientras reciben panitumumab, se debe monitorizar la aparición de secuelas inflamatorias o infecciosas (incluyendo celulitis y fascitis necrotizante) y se deberá iniciar el tratamiento adecuado con rapidez.
- ▶ Insuficiencia renal y hepática.
- ▶ Alteraciones electrolíticas: se producen con frecuencia descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico, que pueden provocar hipomagnesemia grave. Los pacientes deben ser monitorizados periódicamente para detectar la aparición de hipomagnesemia e hipocalcemia asociada antes de iniciar el tratamiento con panitumumab, después de iniciarlo y hasta ocho semanas después de su finalización. También se han observado otras alteraciones electrolíticas, incluyendo hipopotasemia. Asimismo, se recomienda la monitorización y la reposición de estos electrolitos si fuera necesario.
- ▶ Los pacientes con antecedentes o signos de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los ensayos clínicos. Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), con desenlace mortal y no mortal, principalmente en la población japonesa. En el caso de un inicio agudo o un empeoramiento de los síntomas pulmonares, se debe interrumpir el tratamiento con panitumumab y realizar una rápida evaluación de esos síntomas. Si se diagnostica EPI, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con panitumumab y el paciente se debe tratar de forma adecuada. En pacientes con antecedentes de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se debe considerar cuidadosamente el beneficio del tratamiento con panitumumab frente al riesgo de complicaciones pulmonares.
- ▶ Trastornos oculares. Los pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de queratitis, de forma aguda o empeoramiento de inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, se deben derivar inmediatamente a un especialista en oftalmología.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o que puedan resultar potencialmente mortales al principio activo o a alguno de los excipientes (cloruro de sodio, acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial y agua para preparaciones inyectables).
- ▶ Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Instruir al paciente para reconocer los síntomas de una reacción de naturaleza anafiláctica. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si presentan síntomas o signos de una reacción relacionada con la perfusión.
- ▶ 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.
- ▶ El tratamiento y el manejo de las reacciones dermatológicas se debe basar en la gravedad y puede incluir una crema hidratante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y pomada tópica con esteroides (concentración

de hidrocortisona no superior al 1%) aplicada en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (por ejemplo, doxiciclina). Se recomienda también que los pacientes que presenten erupciones/toxicidades dermatológicas utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol, ya que la luz solar puede exacerbar las reacciones cutáneas que pueden producirse. Puede recomendarse a los pacientes que se apliquen todas las mañanas crema hidratante y protector solar en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento, y aplicar todas las noches los esteroides tópicos en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento.

- ▶ Medidas anticonceptivas.

## FÁRMACO

### BEVACIZUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes adultos con carcinoma metastásico de colon o recto, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - 5 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas, o 7,5 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - 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.
- ▶ **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.  
No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.
- ▶ NO ADMINISTRAR O MEZCLAR con soluciones con GLUCOSA.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Riesgo de toxicidad aditiva de bevacizumab con otros fármacos que puedan producir perforación GI (AINEs, corticoides).
  - La administración conjunta de bevacizumab con bisfosfonatos puede incrementar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Fatiga, astenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Riesgo de hemorragias o de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar procedimientos que aumenten el riesgo de hemorragia.</li> <li>• Si va a tener una intervención quirúrgica, interrumpir el tratamiento con bevacizumab 4 semanas antes de la cirugía, no reiniciar hasta 4 semanas después y sólo si la herida está completamente curada.</li> <li>• Revisión dental antes de comenzar este tratamiento. Si va a someterse a un tratamiento dental, informe a su dentista sobre este tratamiento.</li> </ul>
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son signos de proteinuria: orina espumosa, ganancia de peso brusca, o hinchazón en cara, piernas o abdomen.</li> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Trastornos en la voz (disfonía)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se puede mejorar: hidratando la boca con agua o gelatina, humidificar el cuarto, evitar condimentos excesivos, no elevar el tono y respirar por la nariz</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Si aparecen signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo: consultar a su médico.

## 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.

## FÁRMACO

### AFLIBERCEPT

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:** Aflibercept, en combinación con quimioterapia con irinotecán/5-fluorouracilo/ácido folínico (FOLFIRI), está indicado en adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), que es resistente a o ha progresado después de un régimen con oxaliplatino.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - 4 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa seguido del régimen FOLFIRI. Este ciclo se repite cada 2 semanas.
  - Continuar el tratamiento hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - El tratamiento con Aflibercept se debe interrumpir en caso de:
    - Hemorragia grave.
    - Perforación gastrointestinal. Formación de fístulas.
    - Hipertensión no controlada adecuadamente con terapia antihipertensiva o crisis hipertensiva o encefalopatía hipertensiva.
    - Insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección.
    - Eventos tromboembólicos arteriales. Eventos tromboembólicos venosos de grado 4 (incluyendo embolismo pulmonar)
    - Síndrome nefrótico o microangiopatía trombótica.
    - Reacciones graves de hipersensibilidad (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia).
    - Dificultad en cicatrización de heridas, que requiera intervención médica.
    - Síndrome de encefalopatía posterior reversible (conocido también como síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible).
  - Antes de una cirugía electiva, el tratamiento con Aflibercept debe suspenderse temporalmente durante, al menos, 4 semanas.
  - No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con edad avanzada, y en caso de insuficiencia hepática o renal de leve a moderada.

AFLIBERCEPT: Retraso del tratamiento y modificación de la dosis	
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender temporalmente el tratamiento con aflibercept hasta que se controle la hipertensión.</li> <li>En caso de recurrencia significativa o hipertensión severa, a pesar del tratamiento óptimo, se debe suspender aflibercept hasta que la hipertensión se controle y reducir la dosis a 2 mg/kg en los ciclos posteriores.</li> </ul>
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender el tratamiento con aflibercept cuando la proteinuria sea <math>\geq 2</math> g/24 horas y reanudarse cuando la proteinuria sea <math>&lt; 2</math> g/24 horas.</li> <li>En caso de recurrencia, se debe suspender el tratamiento hasta que la proteinuria sea <math>&lt; 2</math> g/24 horas y, a continuación, reducir la dosis a 2 mg/kg.</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad, de leves a moderadas a Aflibercept (incluyendo rubor, sarpullido, urticaria y prurito)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe suspender temporalmente la perfusión, hasta que la reacción desaparezca. Se puede utilizar tratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos como esté indicado clínicamente.</li> <li>En los ciclos posteriores, puede considerarse el pretratamiento con corticosteroides y/o antihistamínicos.</li> </ul>
AFLIBERCEPT/FOLFIRI Retraso del tratamiento o modificación de la dosis	
Neutropenia o trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>La administración de AFLIBERCEPT/FOLFIRI se debe retrasar hasta que el recuento de neutrófilos sea <math>\geq 1,5 \times 10^9</math>/litro o el recuento de plaquetas sea <math>\geq 75 \times 10^9</math>/litro.</li> </ul>
Neutropenia febril o sepsis neutropénica	<ul style="list-style-type: none"> <li>La dosis de irinotecán se debe reducir un 15-20% en los ciclos posteriores.</li> <li>Si hay recurrencia, las dosis de 5-FU en bolo y perfusión se deben reducir, adicionalmente, un 20% en los ciclos posteriores.</li> <li>Si hay recurrencia después de reducir las dosis de irinotecán y 5-FU, se podría considerar la reducción de la dosis de aflibercept a 2 mg/kg.</li> <li>Puede ser necesario el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo broncoespasmo, disnea, angioedema y anafilaxia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe interrumpir el tratamiento con AFLIBERCEPT/FOLFIRI y administrarse el tratamiento médico apropiado.</li> </ul>

► **REVISAR:**

- Hemograma.
- Tensión arterial.
- Proteinuria (mediante tira reactiva y/o el índice proteína / creatinina en orina (UPCR)).
- Función renal y función hepática.
- Función ventricular izquierda.

## ADMINISTRACIÓN

- Aflibercept se administra sólo como perfusión intravenosa durante 1 hora mediante sets de perfusión que contengan un filtro de poliétersulfona de 0,2 micras. Debido a la hiperosmolaridad del concentrado no debe administrarse como bolo intravenoso, si no diluido en suero fisiológico o glucosado hasta una concentración en el intervalo de 0,6 mg/ml a 8 mg/ml.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Grado C (monitorizar):
    - Derivados de 5-ASA, como sulfasalazina entre otros, pueden incrementar el efecto mielosupresivo de aflibercept.
    - Derivados de Bifosfonatos (ácido zoledrónico, etc): El aflibercept puede incrementar el riesgo de desarrollo de osteonecrosis maxilar.
- ▶ Clozapina: la administración concomitante incrementa el riesgo de efecto mielosupresivo por ambas partes.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Infecciones Alteraciones hematológicas (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Diarrea, dolor abdominal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.</li> </ul>
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar los signos de proteinuria para consultar al médico: orina espumosa, ganancia de peso brusca, o hinchazón en cara, piernas o abdomen.</li> <li>• Monitorizar con tiras reactivas para proteínas en orina.</li> </ul>
Alteración función hepática y/o renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Cansancio, fatiga, dolor de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día).</li> </ul>
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico.</li> </ul>
Disminución del apetito y pérdida de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar sus alimentos preferidos.</li> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> </ul>
Deshidratación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar convenientemente.</li> </ul>
Epistaxis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar hacer esfuerzos bruscos como sonarse la nariz, agacharse, inclinar la cabeza hacia bajo o cargar peso.</li> <li>• Evitar los ambientes secos.</li> <li>• Presionar durante 5 minutos la parte blanda de la fosa nasal que sangra o colocar un taponamiento con algodón o gasa humedecida con agua oxigenada rebajada a la mitad con suero fisiológico. Si en unos 15 ó 20 minutos no cesa, acudir a un centro sanitario.</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Disfonía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se puede mejorar: hidratando la boca con agua o gelatina, humidificar el cuarto, evitar condimentos excesivos, no elevar el tono y respirar por la nariz</li> </ul>
Problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar procedimientos que aumenten el riesgo de hemorragia.</li> <li>• Si va a tener una intervención quirúrgica, interrumpir el tratamiento con aflibercept 4 semanas antes de la cirugía; reiniciar sólo si la herida está completamente curada.</li> <li>• Revisión dental antes de comenzar el tratamiento. Si va a someterse a un tratamiento dental, informar al dentista sobre este tratamiento.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Este medicamento contiene hasta 22 mg de sodio por vial, equivalente al 1,1% de la ingesta máxima diaria 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto
- ▶ No hay datos respecto a la administración de aflibercept en pacientes con insuficiencia hepática grave. Los datos disponibles en pacientes con insuficiencia renal grave son muy limitados; por tanto, estos pacientes deben ser tratados con precaución.
- ▶ Vigilar a los pacientes para prevenir/detectar los siguientes escenarios: hemorragias, insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección, perforación gastrointestinal, formación de fístulas, hipertensión, aneurisma y disecciones arteriales, eventos trombóticos y embólicos, proteinuria, diarrea y deshidratación, neutropenia y complicaciones neutropénicas, cicatrización comprometida, osteonecrosis mandibular Síndrome de encefalopatía posterior reversible( que puede presentarse con alteración del estado mental, convulsiones, náuseas, vómitos, cefalea o alteraciones visuales y cuyo diagnóstico de se confirma mediante imagen por Resonancia Magnética del cerebro.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Hipersensibilidad a aflibercept o a alguno de los excipientes: sacarosa, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato, ácido cítrico monohidrato, polisorbato 20, fosfato de sodio dibásico heptahidrato, fosfato de sodio monobásico monohidrato, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico.
- ▶ Hipertensión severa, a pesar del tratamiento óptimo
- ▶ Aflibercept no se debe utilizar en mujeres embarazadas puesto que no hay datos de uso en las mismas y de acuerdo a los estudios preclínicos, aflibercept podría tener efectos adversos sobre el embarazo.
- ▶ Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con aflibercept (o discontinuar el tratamiento con aflibercept durante la lactancia).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de las posibles interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias y su efecto en los resultados, tolerancia y toxicidad.
- ▶ Recordar la importancia de utilizar (en ambos sexos) dos métodos de contracepción adecuados y efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis de tratamiento recibida.

Aconsejar al paciente que notifique inmediatamente a su médico los signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo.

## 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 adherencia al tratamiento: no aplica
  - Recuento de medicación sobrante (real) *versus* teórico: no aplica
  - Seguimiento de visitas: no aplica
  - Preguntar directamente al paciente: no aplica

## FÁRMACO

### REGORAFENIB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Regorafenib está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico que han sido previamente tratados con las terapias disponibles o no se les considera candidatos adecuados a dichas terapias. Esto incluye quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecán, terapia anti-VEGF y terapia anti-EGFR (si RAS wild-type).

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - 160 mg (4 comprimidos de 40 mg), administrados una vez al día durante 3 semanas seguidas de 1 semana sin tratamiento. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento.
  - En caso de omisión de una dosis, el paciente debe tomarla ese mismo día en cuanto se acuerde. El paciente no debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada. En caso de vómitos tras la administración de regorafenib, el paciente no debe tomar comprimidos adicionales.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Cuando sea necesario reducir la dosis, regorafenib debe reducirse en pasos de 40 mg. La dosis mínima diaria recomendada es de 80 mg.

### Modificaciones de la dosis y medidas recomendadas para la reacción cutánea mano-pie

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Medidas y modificaciones de las dosis recomendadas
Grado 1	Cualquiera	Mantener la dosis e instaurar inmediatamente medidas de soporte para el alivio de los síntomas.
Grado 2	1ª aparición	Reducir la dosis en 40 mg e instaurar inmediatamente medidas de soporte. Si no se produce mejoría a pesar de la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1.
	Ausencia de mejoría en un plazo de 7 días o 2ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1. Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg.
	3ª aparición	Interrumpir el tratamiento hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1. Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg.
	4ª aparición	Suspender permanentemente el tratamiento.

Grado de toxicidad cutánea	Aparición	Medidas y modificaciones de las dosis recomendadas
Grado 3	1ª aparición	Instaurar inmediatamente medidas de soporte. Interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1. Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg.
	2ª aparición	Instaurar inmediatamente medidas de soporte. Interrumpir el tratamiento durante un mínimo de 7 días hasta que la toxicidad disminuya a grado 0-1. Al reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg.
	3ª aparición	Suspender permanentemente el tratamiento

### Medidas y modificaciones de las dosis recomendadas en caso de anomalías en las pruebas de la función hepática relacionadas con el medicamento

Elevaciones observadas de ALT y/o AST	Aparición	Medidas y modificaciones de la dosis recomendada
≤5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) (máximo grado 2)	Cualquier aparición	Continuar el tratamiento. Monitorizar la función hepática semanalmente hasta que las transaminasas retornen a < 3 veces el LSN (grado 1) o al nivel basal.
>5 veces el LSN ≤20 veces el LSN (grado 3)	1ª aparición	Interrumpir el tratamiento. Monitorizar las transaminasas semanalmente hasta que retornen a < 3 veces el LSN o al nivel basal. Reinicio: Si el beneficio potencial supera al riesgo de hepatotoxicidad, reiniciar el tratamiento, reducir la dosis en 40 mg y monitorizar la función hepática semanalmente durante al menos 4 semanas.
	Reaparición	Suspender de forma permanente el tratamiento
>20 veces el LSN (grado 4)	Cualquier aparición	Suspender de forma permanente el tratamiento
>3 veces el LSN (grado 2 o mayor) con bilirrubina concurrente >2 veces el LSN	Cualquier aparición	Suspender de forma permanente el tratamiento

- Insuficiencia hepática: se elimina principalmente por vía hepática. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). No hay datos suficientes para recomendar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). Regorafenib no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).
- Insuficiencia renal: Los datos clínicos disponibles indican una exposición similar de regorafenib y sus metabolitos M-2 y M-5 en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave comparada con pacientes con una función renal normal. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave.

#### ► REVISAR:

Pruebas de la función hepática (ALT, AST, bilirrubina).

## ADMINISTRACIÓN

- Se debe tomar todos los días a la misma hora. Los comprimidos se deben tomar enteros con agua después de una comida ligera con un contenido menor del 30% en grasa. Un ejemplo de comida ligera (baja en grasa) incluiría 1 porción de cereales (alrededor de 30 g), 1 vaso de leche descremada, 1 tostada con mermelada, 1 vaso de zumo de manzana y 1 taza de café o té (520 calorías, 2 g de grasa).

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

### ► INTERACCIONES:

- Evitar el uso concomitante de inductores fuertes de la enzima CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan) o inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, posaconazol, claritromicina, zumo de pomelo) con regorafenib. Los inductores/inhibidores moderados del CYP3A4 moderados deben utilizarse con precaución.
- El uso concomitante de sustratos de la BCRP (por ejemplo, rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) con regorafenib debe utilizarse con precaución.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>

- ▶ El regorafenib puede perjudicar la cicatrización de las heridas. Se recomienda la interrupción temporal de regorafenib en pacientes sometidos a cirugía mayor.

## 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.

## FÁRMACO

### PEMBROLIZUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H, por sus siglas en inglés) o con deficiencia del sistema de reparación de apareamientos erróneos (dMMR, por sus siglas en inglés).
  - Tratamiento del cáncer colorrectal irreseccable o metastásico con MSI-H/MMRd después de quimioterapia de combinación previa basada en fluoropirimidina.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable, o un máximo de 24 meses (35 ciclos).
  - Se puede considerar una pauta alternativa de 400 mg cada 42 días. Las dosis por peso 3 mg/kg cada 21 días o 6 mg/kg cada 42 días son también una alternativa con igual eficacia y toxicidad
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - No requiere ajuste de dosis. En caso de toxicidad inmunomediada severa o clínicamente relevante, suspender el tratamiento temporalmente hasta recuperación o definitivamente, dependiendo del grado de toxicidad. Valorar la adición de prednisona 1-2 mg/kg/día vía oral o metilprednisolona 1-2 mg/kg/día en caso de toxicidad severa.

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Gravedad	Modificación del tratamiento
Colitis	Grado 2 – 3	Suspender hasta recuperación o grado 1
	Grado 4 o recurrente grado 3	Suspender definitivamente
Diabetes tipo 1	Hiperglucemia grado $\geq 3$ (glucosa > 250 mg/dL)	Suspender hasta recuperación o grado 1
		Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con grado 3 o grado 4 que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente
Encefalitis	Grado 3 – 4	Suspender definitivamente

Reacciones adversas relacionadas con el sistema inmunitario	Gravedad	Modificación del tratamiento
Hepatitis	GOT/GPT 3-5 LSN o BT 1,5-3 LSN	Suspender hasta recuperación o grado 1
	GOT/GPT > 5 LSN o BT > 3 LSN	Suspender definitivamente
Hipertiroidismo	Grado ≥ 3	Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con grado 3 o grado 4 que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente
Hipotiroidismo	Cualquier grado	El hipotiroidismo se puede controlar con terapia hormonal sustitutiva sin interrumpir el tratamiento
Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis sintomática	Grado 2	Suspender temporalmente el tratamiento hasta que se controle con terapia hormonal sustitutiva
	Grado 3 – 4	Suspender hasta recuperación o grado 1  Se puede valorar la continuación del tratamiento con pembrolizumab después de la reducción progresiva de corticosteroides, si es necesario, en pacientes con grado 3 o grado 4 que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con terapia hormonal sustitutiva, si está indicado. En caso contrario, el tratamiento se debe suspender definitivamente
Miocarditis	Grado 3 – 4	Suspender definitivamente
Nefritis	Creatinina 1,5 – 3 LSN	Suspender hasta recuperación o grado 1
	Creatinina > 3 LSN	Suspender definitivamente
Reacciones cutáneas	Grado 3 o sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET)	Suspender hasta recuperación o grado 1
	Grado 4 o confirmación de SSJ o NET	Suspender definitivamente
Reacciones infusionales	Grado 3 – 4	Suspender definitivamente
Síndrome de Guillain Barré	Grado 3 – 4	Suspender definitivamente

- Si la toxicidad relacionada con el tratamiento no se recupera a grado 0-1 en el plazo de 12 semanas después de la última dosis de pembrolizumab o si no se puede reducir la dosis de corticosteroide a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente al día en el plazo de 12 semanas, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

► **REVISAR:**

- Inestabilidad de microsatélites.
- Bioquímica con glucemia y electrolitos.
- Función renal.
- Función tiroidea (TSH) y adrenal.
- Determinación de GPT, GOT y GGT.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Se recomienda que la perfusión intravenosa se administre durante un período de 30 minutos en 100 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) y usando un filtro de 0,22 micras.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho.</li> </ul>
Malestar general, cefalea, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día).</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol.</li> <li>• Realizar ejercicio suave.</li> <li>• Descansar con frecuencia.</li> </ul>
Hipo/hipertiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico de función tiroidea cada 8-12 semanas.</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>
Pirexia, fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si fiebre &gt; 38° C.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Reacciones inmunomediadas graves: pueden ser de graves a mortales y suelen ocurrir durante el curso del tratamiento con pembrolizumab, aunque pueden desarrollarse meses después de la interrupción de la terapia. Pueden incluir enterocolitis, perforación o hemorragia intestinal, hepatitis, dermatitis, neuropatía, endocrinopatía y neumonitis, así como toxicidades en otros sistemas orgánicos.
- ▶ Reacciones relacionadas con la infusión: se han notificado casos aislados de reacciones graves a la perfusión. Es necesario suspender pembrolizumab en caso de reacciones infusionales graves (grado 3-4). Los pacientes que hayan sufrido reacciones leves o moderadas pueden recibir pembrolizumab con estrecho seguimiento y uso de premedicación.
- ▶ Los pacientes con infección activa, enfermedad autoinmune y otras condiciones que requieran terapia inmunosupresora fueron excluidos de los ensayos clínicos.
- ▶ Es recomendable monitorizar más estrechamente pacientes con afecciones preexistentes como colitis, insuficiencia hepática, insuficiencia renal y trastornos respiratorios o endocrinos, como hipo/hipertiroidismo o diabetes mellitus.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Reacciones de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (L-histidina, hidrocloreuro de L-histidina monohidrato, sacarosa y polisorbato 80).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Instruir al paciente para reconocer los síntomas de una reacción de naturaleza anafiláctica. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si presentan síntomas o signos de una reacción relacionada con la perfusión (enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de la frecuencia cardíaca, disnea y/o dolor de espalda).
- ▶ 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.

## FÁRMACO

### RAMUCIRUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Ramucirumab en combinación con FOLFIRI (irinotecán, ácido folínico y 5-fluorouracilo), está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico con progresión de la enfermedad durante o tras terapia previa con bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina. (*Indicación No Financiada en el SNS a fecha Enero 2024*)

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - 8 mg/kg cada 2 semanas administrada por perfusión intravenosa antes de la administración de FOLFIRI.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - **Reacciones relacionadas con la perfusión (RRP).**

Si el paciente experimenta una RRP de Grado 1 o 2, la velocidad de perfusión de ramucirumab se debe reducir en un 50% así como en todas las perfusiones posteriores. En caso de RRP de Grado 3 o 4, se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab de forma inmediata y permanente.

- **Hipertensión**

Antes de cada administración de ramucirumab, se debe controlar y tratar la tensión arterial según indicación clínica correspondiente. En caso de hipertensión grave, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que se controle con medicación. En caso de hipertensión médicamente significativa que no pueda ser controlada de forma segura con antihipertensivos, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.

- **Proteinuria**

Durante el tratamiento con ramucirumab se debe controlar el desarrollo o empeoramiento de la proteinuria en el paciente. Si los niveles de proteína en orina son  $\geq 2+$  en una tira reactiva de orina, se debe recoger una muestra de orina de 24 horas. El tratamiento con ramucirumab debe interrumpirse temporalmente en caso de niveles de proteína en orina  $\geq 2$  g/24 horas. Una vez que los niveles de proteínas en orina se hayan restablecido a valores  $< 2$  g/24 horas, se debe reiniciar el tratamiento con una dosis reducida. Si reaparecen niveles de proteína en orina a  $\geq 2$  g/24 horas se recomienda una segunda reducción de la dosis.

Si el nivel de proteinuria es  $> 3$  g/24 horas o existe síndrome nefrótico, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir de forma permanente.

Reducciones de dosis de Ramucirumab debido a proteinuria:

Dosis de ramucirumab inicial	Primera reducción de la dosis a	Segunda reducción de la dosis a
8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg
10 mg/kg	8 mg/kg	6 mg/kg

■ **Cirugía programada o dificultad en la curación de heridas**

Se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab temporalmente durante al menos 4 semanas previas a una cirugía programada. Si existen complicaciones en la curación de las heridas, el tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir temporalmente hasta que la herida esté completamente curada.

■ **Interrupción permanente**

El tratamiento con ramucirumab se debe interrumpir permanentemente en los casos de:

- Enfermedad tromboembólica arterial grave.
- Perforaciones gastrointestinales.
- Hemorragias graves: hemorragias Grado 3 o 4.
- Desarrollo espontáneo de fístulas.
- Encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal.

■ **Insuficiencia renal:** no es necesario ajustar la dosis.

■ **Insuficiencia hepática:** no necesita ajuste en caso de leve o moderada, en grave se observó deterioro clínico en pacientes con Child-Pugh B o C, aunque no se encontró información sobre el ajuste de la dosis inicial.

▶ **REVISAR:**

- Hemograma.
- Función renal.
- Función hepática.
- Tensión arterial.
- Proteinuria.
- Antes de la administración de FOLFIRI revisar:

Neutrófilos	≥1,5 [ 10 <sup>9</sup> /l ]
Plaquetas	≥100 [ 10 <sup>9</sup> /l ]
Toxicidad gastrointestinal relacionada con la quimioterapia	≤Grado 1 [NCI CTCAE]

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Ramucirumab se administra por vía intravenosa. Tras dilución, se administra en perfusión intravenosa durante aproximadamente 60 minutos. No se debe administrar en bolo intravenoso o inyección rápida.
- ▶ La velocidad de perfusión máxima no debe exceder los 25 mg/minuto; en caso contrario la duración de la perfusión debe ser incrementada.

- ▶ Durante la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados ante la posible aparición de signos de reacciones relacionadas con la perfusión.
- ▶ Antes de la perfusión de ramucirumab, se recomienda administrar al paciente un antagonista de histamina H1 como medicación previa. Si un paciente presenta reacciones relacionadas con la perfusión de Grado 1 o 2, debe recibir medicación previa en todas las perfusiones posteriores. Se debe administrar dexametasona (o equivalente) si un paciente presenta una segunda RRP de Grado 1 o 2; e luego, para las siguientes perfusiones se deben utilizar como medicación previa los siguientes medicamentos o equivalentes: un antagonista de histamina H1 intravenoso, paracetamol y dexametasona.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

## EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> <li>• Si aparecen fístulas acudir al médico.</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones endocrinas	• Hipotiroidismo
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
Malestar general, cansancio	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)
Reacciones de hipersensibilidad	• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Hiponatremia	• Seguimiento analítico
Alteración de la función renal y/o hepática	• Seguimiento analítico
Pirexia, Fiebre	• Acuda al médico si $t^a > 38^{\circ}$

## PRECAUCIONES

- ▶ Pueden producirse reacciones durante la infusión, normalmente durante o tras la primera o segunda perfusión de ramucirumab.
- ▶ Controlar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento. En caso de hipertensión grave, el tratamiento debe interrumpirse temporalmente hasta que se controle con tratamiento antihipertensivo. En caso de hipertensión que no se controle con antihipertensivos, el tratamiento se debe interrumpir permanentemente.
- ▶ Tener especial cuidado e interrumpir el tratamiento en casos de:
  - Enfermedad tromboembólica arterial grave.
  - Perforaciones gastrointestinales.
  - Hemorragias graves: hemorragias Grado 3 o 4.
  - Desarrollo espontáneo de fístulas.
  - Encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal.
- ▶ Utilizar con precaución en pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh B o C), cirrosis con encefalopatía hepática, ascitis debida a la cirrosis clínicamente significativa o síndrome hepatorenal.
- ▶ Vigilar con atención en caso de cirugía por aumento del riesgo de sangrado postoperatorio y complicaciones en la cicatrización de heridas.
- ▶ Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias y/o exposición previa a fármacos cardiotoxicos (debido al mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva).

## 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.
- ▶ Recordar al paciente los síntomas relacionados con la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea y dolor de espalda.

- ▶ Para pacientes con dietas restrictivas en sodio, informar al paciente de que cada ciclo contiene aproximadamente 85 mg de sodio, esto equivale al 4% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto.
- ▶ Medidas anticonceptivas: debe utilizarse un método eficaz durante y hasta los 3 meses posteriores a la última dosis del tratamiento con ramucirumab.

## 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.

## FÁRMACO

### NIVOLUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - En monoterapia para el tratamiento de adultos con cáncer anal escamoso metastásico refractario a otros tratamientos. (*Indicación No Financiada en el SNS a fecha Enero 2024*)

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** La dosis recomendada es de 3 mg/kg cada 2 semanas en perfusión intravenosa hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Otras opciones posológicas válidas son 6 mg/kg cada 4 semanas, 240 mg cada 2 semanas o 480 mg cada 4 semanas

- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total > 1,5 hasta 3 veces el límite superior de normalidad [LSN] y cualquier valor de AST) o grave (bilirrubina total > 3 × LSN y cualquier valor de AST).
  - Pueden ser necesarios retrasos de dosis o interrupciones del tratamiento según la gravedad de las reacciones adversas inmunomediadas:

Toxicidad inmuno-relacionada	Gravedad	Modificación
Neumonitis	Grado 2	Interrumpir hasta que los síntomas se resuelvan, las pruebas radiológicas mejoren y finalice el tratamiento con corticoides
	Grado 3-4	Suspender definitivamente
Colitis	Grado 2-3	Interrumpir hasta recuperación y finalización de tratamiento con corticoides
	Grado 4	Suspender definitivamente
Hepatitis	Grado 2 elevación en GOT, GPT o bilirrubina total	Interrumpir hasta recuperación y finalización de tratamiento con corticoides
	Grado 3-4 elevación en GOT, GPT o bilirrubina total	Suspender definitivamente
Nefritis	Grado 2-3 aumento de creatinina sérica	Interrumpir hasta recuperación y finalización de tratamiento con corticoides
	Grado 4 aumento de creatinina sérica	Suspender definitivamente

Toxicidad inmuno-relacionada	Gravedad	Modificación
Endocrinopatías	Grado 2 sintomático ó 3 hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis. Grado 2 insuficiencia adrenal Grado 3 diabetes	Interrumpir hasta recuperación y finalización de tratamiento con corticoides. El tratamiento con nivolumab debe reiniciarse en combinación con terapia hormonal de sustitución.
	Grado 3-4 insuficiencia adrenal Grado 4 hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipofisitis, diabetes	Suspender definitivamente
Reacciones adversas cutáneas	Grado 3 erupción cutánea	Interrumpir hasta recuperación y finalización de tratamiento con corticoides
	Grado 4 erupción cutánea Síndrome Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica	Suspender definitivamente
Miocarditis	Grado 2	Interrumpir hasta recuperación y finalización de tratamiento con corticoides
	Grado 3-4	Suspender definitivamente
Otras reacciones adversas inmuno-relacionadas	Grado 3 (la primera vez que ocurre)	Interrumpir la administración
	Grado 4 o 3 recurrente; Grado 2 o 3 persistente a pesar de la modificación de tratamiento; imposibilidad de reducir la dosis de corticosteroides hasta 10 mg de prednisona o equivalente al día	Suspender definitivamente

► **REVISAR:**

- Hemograma.
- Bioquímica con glucemia y electrolitos (potasio, sodio).
- Función renal y hepática.
- Función tiroidea y adrenal.

## ADMINISTRACIÓN

- No necesita premedicación (mínimo poder emetógeno: < 10% de frecuencia de emesis).
- Administrar como infusión intravenosa durante 30 minutos.
- Requiere la administración con filtro de 0,2 a 1,2 µm de baja unión a proteínas en línea de infusión.

## 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.

## EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida)</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces o riesgo de deshidratación, acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar)</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> <li>• Evitar AINEs por el riesgo de sangrado</li> <li>• Realizar ejercicio suave</li> <li>• Descansar con frecuencia</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej. caminar 15 minutos/día)</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico (sodio, potasio, calcio y magnesio)</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas</li> <li>• Acudir a urgencias si hay fiebre &gt; 38° C</li> </ul>
Hipo/hipertiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Hipo/hiperglucemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol</li> <li>• Asegurar correcta hidratación vía oral</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de protección alto</li> </ul>
Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En caso de fiebre &gt;38° C, acudir a urgencias</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Pueden producirse reacciones durante la infusión. En caso de una reacción a la perfusión grave o que pueda resultar potencialmente mortal, el tratamiento con nivolumab se debe suspender permanentemente y administrar tratamiento médico adecuado. Los pacientes con reacciones a la perfusión leves o moderadas pueden recibir nivolumab con una estrecha vigilancia y uso de premedicación de acuerdo a las guías locales de tratamiento profiláctico de las reacciones a la perfusión.
- ▶ Reacciones inmunomediadas graves: pueden ser de graves a mortales y suelen ocurrir durante el curso del tratamiento con nivolumab, pero pueden desarrollarse meses después de la interrupción de la terapia. Pueden incluir enterocolitis, perforación o hemorragia intestinal, hepatitis, dermatitis, neuropatía, endocrinopatía, neumonitis, así como toxicidades en otros órganos.

- ▶ Cada mL de nivolumab 10 mg/mL concentrado para solución para perfusión contiene 0,1 mmol (2,5 mg) de sodio, por lo que una dosis de 240 mg contiene 2,4 mmol (60 mg sodio). Esto equivale al 3% de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada para un adulto, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.
- ▶ No se recomienda el uso de nivolumab durante el embarazo ni en las mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio clínico supere el posible riesgo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad embriofetal. Se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.
- ▶ Se sabe que las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna por lo que un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 es probable que lo haga y que los niños estén expuestos a nivolumab a través de la leche materna. La lactancia materna no está recomendada durante el tratamiento y al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a nivolumab o a alguno de los excipientes contenidos en el medicamento.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente que avise si durante la administración del tratamiento se encuentra mareado o con alguna molestia para actuar rápido en caso de reacción relacionada con la perfusión. Recordar al paciente los síntomas relacionados con reacción a la infusión: enrojecimiento, urticaria, edema, erupción, náuseas, alteraciones de frecuencia cardíaca, disnea o dolor de espalda.
- ▶ Avisar al paciente que debe llamar inmediatamente al personal que le atiende si durante la infusión nota dolor, inflamación o quemazón en el lugar de inyección, aunque nivolumab está clasificado como no agresivo en caso de extravasación.
- ▶ Informar al paciente de los síntomas de alarma de las reacciones inmunomediadas graves.
- ▶ El paciente debe adoptar 2 medidas anticonceptivas si él o su pareja están en edad fértil.

## FÁRMACO

### FOLFOX

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III
  - Cáncer colorrectal metastásico

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Hay distintas versiones del régimen FOLFOX, diferenciándose principalmente en las dosis de los bolos e infusiones de fluorouracilo. En esta ficha se incluye la versión FOLFOX-6
  - Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> día 1 infusión iv 2 h
  - Folinato cálcico 400 mg/m<sup>2</sup> día 1 infusión iv 2 h
  - 5-Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> bolo
  - 5-Fluorouracilo 2400 mg/m<sup>2</sup> infusión continua 46 h  
(Ciclos de 14 días)
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Insuficiencia Renal (IR):
    - IR grave (ClCr basal <30 ml/min).
    - Omitir oxaliplatino y reducir la dosis de fluorouracilo 20-25%
  - Insuficiencia Hepática (IH):
    - No se requieren ajustes de dosis en pacientes con IH leve o moderada. En pacientes con IH grave se debe considerar una reducción de dosis del 50% de 5-fluorouracilo. Bilirrubina >3 LSN: 50% dosis; Bilirrubina >4 LSN: omitir
  - Neuropatía periférica:

Neuropatía periférica	
Grado 2 presente al inicio del siguiente ciclo (duración >7 días)	Reducir dosis de oxaliplatino un 25%; si persiste, reducir un 50%
Grado 3 ó 4	Omitir oxaliplatino
<i>Nota: En caso de disestesia aguda laringofaríngea incrementar la infusión de oxaliplatino hasta 6 horas. Informar al paciente que debe evitar tomar bebidas o alimentos fríos</i>	

■ Mucositis / Estomatitis

<b>Mucositis / Estomatitis</b>	
<b>Grado 2</b>	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: no reducir dosis</li> <li>• 2ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y 5-FU un 25%</li> <li>• 3ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y 5-FU un 50%</li> <li>• 4ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>
<b>Grado 3 o 4</b>	Retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y 5-FU un 50%</li> <li>• 2ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>

■ Diarrea:

<b>Diarrea</b>	
<b>Grado 2</b>	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: no reducir dosis</li> <li>• 2ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y 5-FU un 25%</li> <li>• 3ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y 5-FU un 50%</li> <li>• 4ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>
<b>Grado 3 o 4</b>	Retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y 5-FU un 50%</li> <li>• 2ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>

■ Síndrome mano-pie:

<b>Síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar)</b>	
<b>Grado 2</b>	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: no reducir dosis</li> <li>• 2ª ocurrencia: reducir dosis 5-FU un 25%</li> <li>• 3ª ocurrencia: reducir dosis 5-FU un 50%</li> <li>• 4ª ocurrencia: suspender 5-FU</li> </ul>
<b>Grado 3</b>	Retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: reducir dosis 5-FU un 50%</li> <li>• 2ª ocurrencia: suspender 5-FU</li> </ul>

■ Toxicidad hematológica:

<b>Toxicidad hematológica</b>	
<b>RAN x 10<sup>9</sup>/L</b>	
1.0 a <1.5	Valorar continuar tratamiento si el paciente está clínicamente bien
0.5 a <1.0	Retrasar tratamiento hasta recuperación
<0.5 y pacientes con neutropenia febril	Retrasar tratamiento hasta recuperación y reducir oxaliplatino y 5-FU un 25% en ciclos siguientes
<b>Plaquetas x 10<sup>9</sup>/L</b>	
75 a <100	Valorar continuar tratamiento si el paciente está clínicamente bien
50 a 75	Retrasar tratamiento hasta recuperación
<50	Retrasar tratamiento hasta recuperación y reducir oxaliplatino y 5-FU un 25% en ciclos siguientes

▶ **REVISAR:**

- Función renal.
- Función hepática.
- Hemograma.
- Pruebas fenotípicas y/o genotípicas de deficiencia de DPD.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Ver apartado de dosis

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

▶ **INTERACCIONES:**

- Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq 4$  semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.
- Alopurinol. Evitar el uso concomitante (puede disminuir la eficacia del 5-FU).
- Anticoagulantes derivados de cumarina. Monitorizar estrechamente la respuesta anticoagulante y ajustar convenientemente la dosis del mismo del fármaco.
- Sustratos del citocromo P-450 2C9. Con fenitoína se debe monitorizar regularmente a los pacientes para detectar un posible aumento de concentraciones plasmáticas de fenitoína. Con sulfonilureas puede verse aumentada la exposición al antidiabético y el riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario ajustar la dosis.
- Ácido folínico/ácido fólico. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia en el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup>/día, siendo de 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día cuando se combina con ácido folínico. Puede haber un aumento importante de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico (precaución con los suplementos multivitamínicos).
- Metronidazol. Incrementa la toxicidad del 5-FU debido a una reducción del aclaramiento.

## EFECTOS ADVERSOS

- ▶ Los efectos adversos limitantes de dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y síndrome mano-pie.

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Disestesia laringofaríngea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informar al paciente de la necesidad de comunicar inmediatamente en caso de sensación de dificultad de respiración o ahogo durante la infusión de oxaliplatino, así como evitar alimentos o bebidas frías</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Síndrome mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenga la piel limpia e hidratada, evitando agua caliente y baños prolongados. Se recomiendan cremas de urea al 10%</li> <li>• Mantenga los pies y las manos alejados de fuentes de calor</li> <li>• Lleve siempre zapatos cómodos que no le opriman el pie</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> <li>• Utilizar un adecuado tratamiento antiemético profiláctico (riesgo emetógeno moderado)</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> <li>• La toxicidad cardiaca es una complicación grave que puede ocurrir durante el tratamiento con fluorouracilo (se deben monitorizar adecuadamente a los pacientes, especialmente aquellos con antecedentes cardíacos u otros factores de riesgo)</li> </ul>
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Pírexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^a &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas, especialmente del frío</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Algunos medicamentos interactúan de forma importante con el tratamiento. Informe a su médico o farmacéutico de la toma del fármaco para evitar posibles interacciones relevantes.
- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación oral durante el tratamiento. Es importante también que mantenga hidratada la mucosa oral y mantenga una buena higiene bucal para prevenir la aparición de mucositis.
- ▶ Informar a los pacientes de la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de aparición de toxicidad moderada o grave.
- ▶ En caso de diarrea puede tomar loperamida. Si presenta >6 deposiciones al día o son menos, pero acompañadas de otros síntomas como retortijones, fiebre o malestar general importante debe ponerse en contacto con un médico.
- ▶ Es importante evitar la luz solar, especialmente en las horas centrales del día. Es recomendable usar un factor de protección alto. Para evitar toxicidad cutánea, hidrate la piel a diario y use zapato cómodo que no le comprima el pie.

## FÁRMACO

**CAPOX** (también puede denominarse como XELOX)

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento adyuvante tras cirugía en pacientes con cáncer de colon estadio III.
  - Cáncer colorrectal metastásico.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> día 1 infusión iv 2 h.
  - Capecitabina 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> c/12 h durante 14 días seguidos (días 1 a 14).  
(Ciclos de 21 días)
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Insuficiencia Renal (IR):
    - IR grave (ClCr basal <30 ml/min): No administrar.
    - IR moderada (ClCr basal 30-50 ml/min): valorar reducir un 25% la dosis inicial de capecitabina.
  - Insuficiencia Hepática (IH):
    - IH moderada: reducir dosis de capecitabina un 25%
    - IH grave: reducir dosis de capecitabina un 50%
    - Hiperbilirrubinemia grado 3-4 relacionada con el tratamiento: retrasar hasta recuperación y considerar una reducción de oxaliplatino y capecitabina del 25% para siguientes ciclos
  - Neuropatía periférica:

<b>Neuropatía periférica</b>	
Grado 2 presente al inicio del siguiente ciclo (duración >7 días)	Reducir dosis de oxaliplatino un 25%; si persiste, reducir un 50%
Grado 3 o 4	Omitir oxaliplatino
<i>Nota: En caso de disestesia aguda laringofaríngea incrementar la infusión de oxaliplatino hasta 6 horas. Informar al paciente que debe evitar tomar bebidas o alimentos fríos</i>	

■ Mucositis / Estomatitis

<b>Mucositis / Estomatitis</b>	
<b>Grado 2</b>	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: no reducir dosis</li> <li>• 2ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 25%</li> <li>• 3ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 50%</li> <li>• 4ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>
<b>Grado 3 o 4</b>	Retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 50%</li> <li>• 2ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>

■ Diarrea:

<b>Diarrea</b>	
<b>Grado 2</b>	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: no reducir dosis</li> <li>• 2ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 25%</li> <li>• 3ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 50%</li> <li>• 4ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>
<b>Grado 3 o 4</b>	Retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 50%</li> <li>• 2ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>

■ Síndrome mano-pie:

<b>Síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar)</b>	
<b>Grado 2</b>	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: no reducir dosis</li> <li>• 2ª ocurrencia: reducir dosis capecitabina un 25%</li> <li>• 3ª ocurrencia: reducir dosis capecitabina un 50%</li> <li>• 4ª ocurrencia: suspender capecitabina</li> </ul>
<b>Grado 3</b>	Retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: reducir dosis capecitabina un 50%</li> <li>• 2ª ocurrencia: suspender capecitabina</li> </ul>

■ Toxicidad hematológica:

<b>Toxicidad hematológica</b>	
<b>RAN x 10<sup>9</sup>/L</b>	
1.0 a <1.5	Valorar continuar tratamiento si el paciente está clínicamente bien
0.5 a <1.0	Retrasar tratamiento hasta recuperación
<0.5 y pacientes con neutropenia febril	Retrasar tratamiento hasta recuperación y reducir oxaliplatino y capecitabina un 25% en ciclos siguientes
<b>Plaquetas x 10<sup>9</sup>/L</b>	
75 a <100	Valorar continuar tratamiento si el paciente está clínicamente bien
50 a 75	Retrasar tratamiento hasta recuperación
<50	Retrasar tratamiento hasta recuperación y reducir oxaliplatino y capecitabina un 25% en ciclos siguientes

► **REVISAR:**

- Función renal.
- Función hepática.
- Hemograma.
- Monitorizar posibles reacciones de hipersensibilidad durante la administración principalmente de oxaliplatino.
- Pruebas fenotípicas y/o genotípicas de deficiencia de DPD.

## ADMINISTRACIÓN

- Los comprimidos de capecitabina se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

► **INTERACCIONES:**

- Brivudina. Contraindicado su uso, puede ser mortal. Esperar al menos 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el inicio de capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 h después de la última dosis de capecitabina.
- Alopurinol. Evitar el uso concomitante (puede disminuir la eficacia del 5-FU)
- Anticoagulantes derivados de cumarina. Monitorizar estrechamente la respuesta anticoagulante y ajustar convenientemente la dosis del fármaco.
- Sustratos del citocromo P-450 2C9. Con fenitoína se debe monitorizar regularmente a los pacientes para detectar un posible aumento de concentraciones plasmáticas de fenitoína. Con sulfonilureas puede verse aumentada la exposición al antidiabético y el riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario ajustar la dosis.
- Ácido folínico/ácido fólico. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia en el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup>/día, siendo de 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día cuando se combina con ácido folínico. Puede haber un aumento importante de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico (precaución con los suplementos multivitamínicos).

## EFECTOS ADVERSOS

- Los efectos adversos limitantes de dosis incluyen diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis y síndrome mano-pie.

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Disestesia laringofaríngea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informar al paciente de la necesidad de comunicar inmediatamente en caso de sensación de dificultad de respiración o ahogo durante la infusión de oxaliplatino, así como evitar alimentos o bebidas frías</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Síndrome mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenga la piel limpia e hidratada, evitando agua caliente y baños prolongados. Se recomiendan cremas de urea al 10%</li> <li>• Mantenga los pies y las manos alejados de fuentes de calor</li> <li>• Lleve siempre zapatos cómodos que no le opriman el pie</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> <li>• Utilizar un adecuado tratamiento antiemético profiláctico (riesgo emetógeno moderado)</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> <li>• La toxicidad cardiaca es una complicación grave que puede ocurrir durante el tratamiento (se deben monitorizar adecuadamente a los pacientes, especialmente aquellos con antecedentes cardíacos u otros factores de riesgo)</li> </ul>
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico- Náuseas y vómitos</li> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^a &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- Algunos medicamentos interactúan de forma importante con el tratamiento. Informe a su médico o farmacéutico de la toma del fármaco para evitar posibles interacciones relevantes.

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Contiene lactosa, precaución en pacientes alérgicos o intolerantes.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación oral durante el tratamiento con capecitabina. Es importante también que mantenga hidratada la mucosa oral y mantenga una buena higiene bucal para prevenir la aparición de mucositis.
- ▶ Informar a los pacientes de la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de aparición de toxicidad moderada o grave.
- ▶ En caso de diarrea puede tomar loperamida. Si presenta >6 deposiciones al día o son menos, pero acompañadas de otros síntomas como retortijones, fiebre o malestar general importante debe ponerse en contacto con un médico.
- ▶ Es importante evitar la luz solar, especialmente en las horas centrales del día. Es recomendable usar un factor de protección alto. Para evitar toxicidad cutánea, hidrate la piel a diario y use zapato cómodo que no le comprima el pie.

## 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.

## FÁRMACO

### CAPOX-BEVACIZUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Cáncer colorrectal metastásico

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Bevacizumab 7,5 mg/kg día 1 en infusión iv (1ª dosis 90 min, 2ª dosis en 60 min, resto en 30 min).
  - Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> día 1 infusión iv 2 h.
  - Capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> c/12 h durante 14 días seguidos (días 1 a 14).  
(Ciclos cada 21 días)
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Insuficiencia Renal (IR):
    - IR grave (ClCr basal <30 ml/min): No administrar
    - IR moderada (ClCr basal 30-60 ml/min): valorar reducir un 25% la dosis inicial de capecitabina
  - Insuficiencia Hepática (IH):
    - IH moderada: reducir dosis de capecitabina un 25%
    - IH grave: reducir dosis de capecitabina un 50%
    - Hiperbilirrubinemia grado 3-4 relacionada con el tratamiento: retrasar hasta recuperación y considerar una reducción de oxaliplatino y capecitabina del 25% para siguientes ciclos
  - Neuropatía periférica:

<b>Neuropatía periférica</b>	
Grado 2 presente al inicio del siguiente ciclo (duración >7 días)	Reducir dosis de oxaliplatino un 25%; si persiste, reducir un 50%
Grado 3 ó 4	Omitir oxaliplatino
<i>Nota: En caso de disestesia aguda laringofaríngea incrementar la infusión de oxaliplatino hasta 6 horas. Informar al paciente que debe evitar tomar bebidas o alimentos fríos</i>	

■ Mucositis / Estomatitis

<b>Mucositis / Estomatitis</b>	
<b>Grado 2</b>	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: no reducir dosis</li> <li>• 2ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 25%</li> <li>• 3ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 50%</li> <li>• 4ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>
<b>Grado 3 ó 4</b>	Retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 50%</li> <li>• 2ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>

■ Diarrea:

<b>Diarrea</b>	
<b>Grado 2</b>	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: no reducir dosis</li> <li>• 2ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 25%</li> <li>• 3ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 50%</li> <li>• 4ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>
<b>Grado 3 ó 4</b>	Retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: reducir dosis oxaliplatino y capecitabina un 50%</li> <li>• 2ª ocurrencia: suspender quimioterapia</li> </ul>

■ Síndrome mano-pie:

<b>Síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar)</b>	
<b>Grado 2</b>	Interrumpir tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: no reducir dosis</li> <li>• 2ª ocurrencia: reducir dosis capecitabina un 25%</li> <li>• 3ª ocurrencia: reducir dosis capecitabina un 50%</li> <li>• 4ª ocurrencia: suspender capecitabina</li> </ul>
<b>Grado 3</b>	Retrasar tratamiento hasta que la toxicidad se reduzca a grado $\leq 1$ y reducir dosis de los siguientes ciclos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1ª ocurrencia: reducir dosis capecitabina un 50%</li> <li>• 2ª ocurrencia: suspender capecitabina</li> </ul>

■ Toxicidad hematológica:

<b>Toxicidad hematológica</b>	
<b>RAN x 10<sup>9</sup>/L</b>	
1.0 a <1.5	Valorar continuar tratamiento si el paciente está clínicamente bien
0.5 a <1.0	Retrasar tratamiento hasta recuperación
<0.5 y pacientes con neutropenia febril	Retrasar tratamiento hasta recuperación y reducir oxaliplatino y capecitabina un 25% en ciclos siguientes
<b>Plaquetas x 10<sup>9</sup>/L</b>	
75 a <100	Valorar continuar tratamiento si el paciente está clínicamente bien
50 a 75	Retrasar tratamiento hasta recuperación
<50	Retrasar tratamiento hasta recuperación y reducir oxaliplatino y capecitabina un 25% en ciclos siguientes

- Suspender Bevacizumab si ocurre alguna de las siguientes situaciones:
  - Evento hemorrágico grado  $\geq 3$
  - Tromboembolismo arterial, embolismo pulmonar, evento cerebrovascular
  - Hipertensión grado 4 o grado 3 persistente
  - Síndrome nefrótico
  - Perforación gastrointestinal o fístula
  - Episodio de leucoencefalopatía posterior reversible

► **REVISAR:**

- Función renal.
- Función hepática.
- Hemograma.
- Monitorizar posibles reacciones de hipersensibilidad durante la administración principalmente de oxaliplatino.
- Se recomienda monitorizar la proteinuria mediante análisis de orina empleando tiras reactivas antes y durante la terapia con bevacizumab. Se debe interrumpir de forma permanente el tratamiento en pacientes que desarrollen proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico).
- Los pacientes tratados con bevacizumab presentan riesgo de hemorragia, perforación gastrointestinal y retraso en la cicatrización por lo que se recomienda vigilar estrechamente la aparición de signos que pudieran alertar de estas situaciones. La cirugía no urgente se debería realizar pasadas al menos 6 semanas de la última dosis de bevacizumab, pudiendo este ser reintroducido transcurridos 28 días de la intervención siempre que la cicatrización sea completa.
- Pruebas fenotípicas y/o genotípicas de deficiencia de DPD.

## ADMINISTRACIÓN

- Los comprimidos de capecitabina se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.
- NO ADMINISTRAR O MEZCLAR bevacizumab con soluciones con GLUCOSA.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- **INTERACCIONES:**
  - Brivudina. Contraindicado su uso, puede ser mortal. Esperar al menos 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el inicio de capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 h después de la última dosis de capecitabina.
  - Alopurinol. Evitar el uso concomitante (puede disminuir la eficacia del 5-FU).
  - Anticoagulantes derivados de cumarina. Monitorizar estrechamente la respuesta anticoagulante y ajustar convenientemente la dosis del mismo.
  - Sustratos del citocromo P-450 2C9. Con fenitoína se debe monitorizar regularmente a los pacientes

para detectar un posible aumento de concentraciones plasmáticas de fenitoína. Con sulfonilureas puede verse aumentada la exposición al antidiabético y el riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario ajustar la dosis.

- Ácido folínico/ácido fólico. La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia en el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup>/día, siendo de 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día cuando se combina con ácido folínico. Puede haber un aumento importante de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico (precaución con los suplementos multivitamínicos).

## EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda monitorización de tensión arterial. El paciente debe avisar al médico para ajuste de tratamiento antihipertensivo en caso necesario</li> <li>• La hipertensión previa debería estar adecuadamente controlada antes de iniciar tratamiento con bevacizumab</li> </ul>
Disestesia laringofaríngea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Informar al paciente de la necesidad de comunicar inmediatamente en caso de sensación de dificultad de respiración o ahogo durante la infusión de oxaliplatino, así como evitar alimentos o bebidas frías</li> </ul>
Síndrome mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantenga la piel limpia e hidratada, evitando agua caliente y baños prolongados. Se recomiendan cremas de urea al 10%</li> <li>• Mantenga los pies y las manos alejados de fuentes de calor</li> <li>• Lleve siempre zapatos cómodos que no le opriman el pie</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> <li>• Utilizar un adecuado tratamiento antiemético profiláctico (riesgo emetógeno moderado)</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> <li>• La toxicidad cardiaca es una complicación grave que puede ocurrir durante el tratamiento (se deben monitorizar adecuadamente a los pacientes, especialmente aquellos con antecedentes cardiacos u otros factores de riesgo)</li> </ul>
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pirexia, Fiebre	• Acuda al médico si $t^a > 38^{\circ}$
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
Malestar general, cansancio	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)
Irritación de la piel, picor, piel seca	• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol. • Proteger la piel del frío y del sol. • Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30

## PRECAUCIONES

- ▶ Algunos medicamentos interactúan de forma importante con el tratamiento. Informe a su médico o farmacéutico de la toma del fármaco para evitar posibles interacciones relevantes.
- ▶ Contiene lactosa, precaución en pacientes alérgicos o intolerantes.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación oral durante el tratamiento con capecitabina. Es importante también que mantenga hidratada la mucosa oral y mantenga una buena higiene bucal para prevenir la aparición de mucositis.
- ▶ Informar a los pacientes de la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de aparición de toxicidad moderada o grave.
- ▶ En caso de diarrea puede tomar loperamida. Si presenta >6 deposiciones al día o menos, pero acompañadas de otros síntomas como retortijones, fiebre o malestar general importante debe ponerse en contacto con un médico.
- ▶ Es importante evitar la luz solar, especialmente en las horas centrales del día. Es recomendable usar un factor de protección alto. Para evitar toxicidad cutánea, hidrate la piel a diario y use zapato cómodo que no le comprima el pie.
- ▶ Debe controlar la tensión arterial y comunicar al médico en caso de una elevación de esta, de cara a ajustar su tratamiento antihipertensivo.
- ▶ Debe avisar al médico en caso de hemorragia o problemas con la cicatrización de heridas.

## 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.

## FÁRMACO

### FOLFOX-BEVACIZUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento en primera línea para cáncer colorrectal localmente avanzado, recurrente o metastásico.
  - Tras progresión a tratamiento previo con inmunoterapia o quimioterapia previa, pacientes PS<2.

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>                      D1            IV infusión 2h
- Folinato cálcico 400 mg/m<sup>2</sup>            D1            IV infusión 2h
- Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup>                D1            IV bolo
- Fluoruracilo 2400 mg/m<sup>2</sup>                D1            IV 46 h
- Bevacizumab 5 mg/kg                    D1            IV en 90,60, 30 min.  
(Ciclos cada 14 días)

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Se podrá reducir la dosis en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los niveles de reducción de dosis son:

	Inicio	Nivel 1	Nivel 2
Bevacizumab	5 mg/kg	–	–
Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	65 mg/ m <sup>2</sup>	50 mg/ m <sup>2</sup>
Fluorouracilo bolo	400 mg/m <sup>2</sup>	320 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>
Fluorouracilo infusión	2400 mg/ m <sup>2</sup>	2000 mg/ m <sup>2</sup>	1600 mg/ m <sup>2</sup>

- Toxicidad neurológica. Reducción de dosis de oxaliplatino:

	Duración 1-7 días	duración > 7 días	persistente
<b>Grado 2</b>	–	–	reducir 1 nivel de dosis
<b>Grado 3</b>	reducir 1 nivel de dosis	reducir 1 nivel de dosis	reducir 1 nivel de dosis
<b>Grado 4</b>	discontinuar tratamiento	discontinuar tratamiento	discontinuar

- Toxicidad hematológica. Reducción de dosis de oxaliplatino y fluorouracilo:

RECuento ABSOLUTO DE NEÚTRÓFILOS (X 106 /L)	Reducción de dosis	RECuento DE PLAQUETAS (X 106 /L)	Reducción de dosis
500-1000	reducir 1 nivel oxaliplatino	10 - 50	reducir 1 nivel oxaliplatino
<500	reducir 1 nivel de dosis oxaliplatino y 5Fu infusión omitir 5Fu bolo	<10	reducir 2 niveles oxaliplatino

- Toxicidad no hematológica ni neurológica. Reducción de dosis de oxaliplatino y fluorouracilo:
  - Diarrea o síntomas gastrointestinales:
    - Grado 3 reducir un nivel dosis de fluorouracilo en bolo e infusor;
    - Grado 4 reducir un nivel oxaliplatino, 5Fu bolo e infusor
  - Mucositis y estomatitis:
    - Grado 2-3: detener el tratamiento hasta recuperación y reducir fluorouracilo 1 nivel de dosis. Tras segundo episodio o toxicidad grado 4 reducir también un nivel de dosis de oxaliplatino.
- 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, bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.
  - Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo, crisis hipertensivas.
  - Desarrollo de proteinuria de grado 4. Se recomienda suspender bevacizumab hasta que los niveles de proteína en orina sean inferiores a 2g/24 h.
  - Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
  - Hemorragia grado 3-4.
- Ajuste de dosis a la función renal y hepática:
  - Aclaramiento de creatinina <30 ml/min: omitir oxaliplatino y reducir la dosis de fluorouracilo 20-25%
  - Bilirrubina > 3 x límite superior normal. Reducir 50% la dosis de oxaliplatino y fluorouracilo.

► **REVISAR:**

- Función renal.
- Función hepática.
- Hemograma
- 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.  
No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso. NO ADMINISTRAR O MEZCLAR con soluciones con GLUCOSA.
- ▶ Oxaliplatino debe diluirse en suero glucosado y administrarse en Y simultáneamente (en 2 horas) con folinato y previamente al bolo de fluorouracilo.
- ▶ Presenta poder emetógeno medio-alto: utilizar antiemético según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq 4$  semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.
  - Riesgo de toxicidad aditiva de bevacizumab con otros fármacos que puedan producir perforación GI (AINEs, corticoides).
  - Incremento del riesgo de sangrado con la coadministración de antagonistas de la vitamina k. Se debe monitorizar INR y signos de sangrado.
  - La administración conjunta de bevacizumab con bisfosfonatos puede incrementar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.
  - Con medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. En caso de combinación de dichos medicamentos el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente.
  - Precaución cuando se administra junto con otros medicamentos con riesgo de producir rabdomiólisis.
  - La administración concomitante de Fenitoína puede resultar en una mayor exposición y la toxicidad asociada a la fenitoína.
  - Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
  - Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del Fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.

## EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Fatiga, astenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Alteración función hepática y/o renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas, hipopotaseia, hipernatremia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si t<sup>a</sup> &gt; 38°</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Vigilar a pacientes con antecedentes de alergia a otros medicamentos derivados del platino. En caso de manifestaciones anafilácticas interrumpir la infusión y administrar tratamiento sintomático adecuado.
- ▶ Monitorizar intervalo QT. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del QT, aquellos que tomen medicamentos conocidos por alargar el intervalo QT, y aquellos con desequilibrios electrolíticos como la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT debe suspenderse el tratamiento.
- ▶ En caso de extravasación se debe suspenderse inmediatamente la infusión e iniciar el tratamiento sintomático local habitual.
- ▶ Contraindicado en hipersensibilidad a alguno de los fármacos, insuficiencia renal grave, pacientes con neutropenia y/o plaquetopenia.
- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Si aparecen signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo: consultar a su médico.
- ▶ 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.
- ▶ Fertilidad: Se aconseja tanto a mujeres como a hombres que no tengan hijos durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al 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.

## FÁRMACO

### FOLFOX-PANITUMUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico RAS no mutado primera línea.
  - Tras progresión a tratamiento previo con inmunoterapia o quimioterapia previa pacientes PS<2.

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- |  |    |                |
|--|----|----------------|
| ■ Panitumumab 6 mg/kg                    | D1 | IV infusión 1h |
| ■ Oxaliplatino 85 mg/m <sup>2</sup>      | D1 | IV infusión 2h |
| ■ Folinato cálcico 400 mg/m <sup>2</sup> | D1 | IV infusión 2h |
| ■ Fluorouracilo 400 mg/m <sup>2</sup>    | D1 | IV bolo        |
| ■ Fluorouracilo 2400 mg/m <sup>2</sup>   | D1 | IV 46 h        |

(Ciclos de 14 días)

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Se podrá reducir la dosis en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los niveles de reducción de dosis son:

	Inicio	Nivel 1	Nivel 2
PANitumumab	6 mg/kg	4.8 mg/kg	3.6 mg/kg
Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	65 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>
Fluorouracilo bolo	400 mg/m <sup>2</sup>	320 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>
Fluorouracilo infusión	2400 mg/m <sup>2</sup>	2000 mg/m <sup>2</sup>	1600 mg/m <sup>2</sup>

- Toxicidad neurológica (reducción de dosis de oxaliplatino):

	Duración 1-7 días	duración > 7 días	persistente
<b>Grado 2</b>	–	–	reducir 1 nivel de dosis
<b>Grado 3</b>	reducir 1 nivel de dosis	reducir 1 nivel de dosis	discontinuar
<b>Grado 4</b>	discontinuar tratamiento	discontinuar tratamiento	Discontinuar tratamiento

- Toxicidad hematológica (reducción de dosis de oxaliplatino y fluorouracilo):

RECuento ABSOLUTO DE NEÚTRÓFILOS (X 10 <sup>6</sup> /L)	Reducción de dosis	RECuento DE PLAQUETAS (X 10 <sup>6</sup> /L)	Reducción de dosis
500-1000	reducir 1 nivel oxaliplatino	10 - 50	reducir 1 nivel oxaliplatino
<500	reducir 1 nivel de dosis oxaliplatino y 5Fu infusión omitir 5Fu bolo	<10	reducir 2 niveles oxaliplatino

- Toxicidad no hematológica ni neurológica (reducción de oxaliplatino, fluorouracilo y panitumumab):

- Diarrea o síntomas gastrointestinales:
  - Grado 3 (7-9 deposiciones/día, incontinencia): reducir un nivel dosis de fluorouracilo en bolo e infusor y panitumumab;
  - grado 4 (> 10 deposiciones, deshidratación, requerimientos parenterales): reducir un nivel oxaliplatino, 5Fu bolo e infusor y panitumumab.
- Mucositis y estomatitis: detener el tratamiento hasta recuperación
  - Grado 3: reducir fluorouracilo 1 nivel de dosis.
  - Grado 4 reducir un nivel de dosis de oxaliplatino y fluorouracilo.
- Toxicidad dermatológica. Reducción de dosis de panitumumab.
  - Reacción cutánea grado ≥ 3. Se recomienda retrasar el tratamiento con panitumumab hasta toxicidad grado ≤ 2 y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, sin reducción de dosis; segundo evento, reducir la dosis un 20-25%; tercer evento, reducir la dosis un 40-50%; cuarto evento, omitir panitumumab.
  - Grado 4. Suspender panitumumab.
- Hipomagnesemia por panitumumab.
  - Magnesio sérico < 0.4 mmol/L: detener panitumumab hasta recuperación y administrar sulfato de magnesio IV.
- Ajuste de dosis a la función renal y hepática:
  - Aclaramiento de creatinina <30 ml/min: omitir oxaliplatino y reducir la dosis de fluorouracilo 20-25%
  - Bilirrubina > 3 x límite superior normal. Reducir 50% la dosis de oxaliplatino y fluorouracilo.

► **REVISAR:**

- Hemograma (número de leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Función renal.
- Función hepática.
- Bioquímica con electrolitos (potasio, calcio y magnesio)
- Gen RAS de tipo nativo.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Panitumumab se administra diluido en 100 mL de SF y provisto de filtro en línea de 0.22  $\mu$ , previo a la quimioterapia.
- ▶ Oxaliplatino debe diluirse en suero glucosado y administrarse en Y simultáneamente (en 2 horas) con folinato y previamente al bolo de fluorouracilo.
- ▶ Presenta poder emetógeno medio-alto: utilizar antiemético según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq$  4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.
  - Con medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. En caso de combinación de dichos medicamentos el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente.
  - Precaución cuando se administra junto con otros medicamentos con riesgo de producir rabdomiólisis.
  - La administración concomitante de Fenitoína puede resultar en una mayor exposición y la toxicidad asociada a la fenitoína.
  - Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
  - Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del Fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Fatiga, astenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Acné	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre.</li> </ul>
Crecimiento anormal del cabello, paroniquia (efecto tardío)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizar champús neutros para lavarse el pelo.</li> <li>Cuando utilice el secador, use aire tibio, nunca muy caliente.</li> <li>Evitar los traumatismos, la fricción y la presión repetidos sobre las uñas y los lechos ungueales debido a la manicura, las uñas artificiales, las mordeduras de uñas, los padrastrós o la eliminación de la cutícula.</li> <li>Limitar el contacto con detergentes, productos tóxicos para las uñas y el uso de quitaesmaltes y endurecedores.</li> <li>Aplicar emolientes tópicos en cutículas y tejidos periungueales todos los días.</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>Cuidar la piel y la boca.</li> <li>Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Alteración función hepática y/o renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipernatremia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguimiento analítico</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acudir a urgencias</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consulte al médico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acuda al médico si <math>t^{\circ} &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Vigilar a pacientes con antecedentes de alergia a otros medicamentos derivados del platino. En caso de manifestaciones anafilácticas interrumpir la infusión y administrar tratamiento sintomático adecuado.

- ▶ Monitorizar intervalo QT. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del QT, aquellos que tomen medicamentos conocidos por alargar el intervalo QT, y aquellos con desequilibrios electrolíticos como la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT debe suspenderse el tratamiento.
- ▶ El oxaliplatino es un fármaco irritante. En caso de extravasación se debe suspenderse inmediatamente la infusión e iniciar el tratamiento sintomático local habitual.
- ▶ Contraindicado en hipersensibilidad a alguno de los fármacos, insuficiencia renal grave, pacientes con neutropenia y/o plaquetopenia.
- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ 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.
- ▶ Fertilidad: Se aconseja tanto a mujeres como a hombres que no tengan hijos durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento

## FÁRMACO

### FOLFOX-CETUXIMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastásico RAS no mutado primera línea.
  - Tras progresión a tratamiento previo con inmunoterapia o quimioterapia previa, pacientes PS<2.

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Cetuximab\* 500 mg/m<sup>2</sup>                      D1            IV infusión 120-90 min
- Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>                      D1            IV infusión 2h
- Folinato cálcico 400 mg/m<sup>2</sup>              D1            IV infusión 2h
- Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup>                  D1            IV bolo
- Fluoruracilo 2400 mg/m<sup>2</sup>                  D1            IV 46 h  
(Ciclos de 14 días)

\* La dosis recomendada de cetuximab es una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez a la semana o bien 500 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días.

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Se podrá reducir la dosis en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente. Los niveles de reducción de dosis son:

	Inicio	Nivel 1	Nivel 2
Cetuximab	500 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/m <sup>2</sup>	300 mg/m <sup>2</sup>
Oxaliplatino	85 mg/m <sup>2</sup>	65 mg/m <sup>2</sup>	50 mg/m <sup>2</sup>
Fluorouracilo bolo	400 mg/m <sup>2</sup>	320 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>
Fluorouracilo infusión	2400 mg/m <sup>2</sup>	2000 mg/m <sup>2</sup>	1600 mg/m <sup>2</sup>

- Toxicidad neurológica (reducción de dosis de oxaliplatino):

	Duración 1-7 días	duración > 7 días	persistente
<b>Grado 2</b>	–	–	reducir 1 nivel de dosis
<b>Grado 3</b>	reducir 1 nivel de dosis	reducir 1 nivel de dosis	discontinuar
<b>Grado 4</b>	discontinuar tratamiento	discontinuar tratamiento	Discontinuar tratamiento

- Toxicidad hematológica (reducción de dosis de oxaliplatino y fluorouracilo):

RECuento ABSOLUTO DE NEUTRÓFILOS (X 106 /L)	Reducción de dosis	RECuento DE PLAQUETAS (X 106 /L)	Reducción de dosis
500-1000	reducir 1 nivel oxaliplatino	10 - 50	reducir 1 nivel oxaliplatino
<500	reducir 1 nivel de dosis oxaliplatino y 5Fu infusión omitir 5Fu bolo	<10	reducir 2 niveles oxaliplatino

- Toxicidad no hematológica ni neurológica (reducción de oxaliplatino, fluorouracilo y cetuximab):
  - Diarrea o síntomas gastrointestinales: retrasar hasta resolución.
    - Grado 3 (7-9 deposiciones/día, incontinencia): reducir un nivel dosis de fluorouracilo en bolo e infusor.
    - Grado 4 (> 10 deposiciones, deshidratación, requerimientos parenterales) o repetidos episodios de grado 3: reducir un nivel oxaliplatino, 5Fu bolo e infusor y considerar reducción de dosis de cetuximab a 400 mg/m<sup>2</sup>.
  - Mucositis y estomatitis: detener el tratamiento hasta recuperación
    - Grado 3: reducir fluorouracilo, bolo e infusor, 1 nivel de dosis.
    - Grado 4 reducir un nivel de dosis de oxaliplatino y fluorouracilo.

Si la mucositis es persistente considerar reducir cetuximab un nivel de dosis.

- Toxicidad dermatológica. Rash por cetuximab.
  - Reacción cutánea grado  $\geq 3$ . Se recomienda retrasar el tratamiento con cetuximab hasta toxicidad grado  $\leq 2$  y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, sin reducción de dosis; segundo evento, reducir la dosis un 20%; tercer evento, reducir la dosis un 40%; cuarto evento, omitir cetuximab
  - Grado 4. Suspender cetuximab.
- Ajuste de dosis a la función renal y hepática:
  - Aclaramiento de creatinina <30 ml/min: omitir oxaliplatino y reducir la dosis de fluorouracilo 20-25%
  - Bilirrubina > 3 x límite superior normal. Reducir 50% la dosis de oxaliplatino y fluorouracilo.

#### ► REVISAR:

- Función renal.
- Función hepática.
- Hemograma.
- Bioquímica con electrolitos (potasio, calcio y magnesio)
- Gen RAS de tipo nativo.

## ADMINISTRACIÓN

- La dosis inicial de cetuximab debe administrarse lentamente y la velocidad de perfusión no debe superar los 5 mg/min. El tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos. Si se tolera la primera dosis, todas las dosis posteriores se administrarán durante 90 minutos. La velocidad de perfusión no debe superar los 10 mg/min.

- ▶ Debe administrarse previamente a la quimioterapia.
- ▶ Oxaliplatino debe diluirse en suero glucosado y administrarse en Y simultáneamente (en 2 horas) con folinato y previamente al bolo de fluorouracilo.
- ▶ Presenta poder emetógeno medio-alto: utilizar antiemético según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq 4$  semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo
  - Con medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. En caso de combinación de dichos medicamentos el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente.
  - Precaución cuando se administra junto con otros medicamentos con riesgo de producir rabdomiólisis.
  - La administración concomitante de fenitoína puede resultar en una mayor exposición y la toxicidad asociada a la fenitoína.
  - Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
  - Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del Fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Fatiga, astenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea, deshidratación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Acné	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre.</li> <li>• Puede requerir el uso de corticoides tópicos y/o antibióticos tópicos.</li> <li>• Evitar la luz solar directa y usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> <li>• Utilizar sombrero, mangas largas y pantalones largos para salir en los días soleados.</li> </ul>
Crecimiento anormal del cabello, paroniquia (efecto tardío)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar champús neutros para lavarse el pelo. Cuando utilice el secador, use aire tibio, nunca muy caliente. Evitar los traumatismos, la fricción y la presión repetidos sobre las uñas y los lechos ungueales debido a la manicura, las uñas artificiales, las mordeduras de uñas, los padrastros o la eliminación de la cutícula. Limitar el contacto con detergentes, productos tóxicos para las uñas y el uso de quitaesmaltes y endurecedores. Aplicar emolientes tópicos en cutículas y tejidos periungueales todos los días.</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Alteración función hepática y/o renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipernatremia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Malestar general, cefalea, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^a &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.

- ▶ Vigilar a pacientes con antecedentes de alergia a otros medicamentos derivados del platino. En caso de manifestaciones anafilácticas interrumpir la infusión y administrar tratamiento sintomático adecuado.
- ▶ Monitorizar intervalo QT. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del QT, aquellos que tomen medicamentos conocidos por alargar el intervalo QT, y aquellos con desequilibrios electrolíticos como la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT debe suspenderse el tratamiento.
- ▶ El oxaliplatino es un fármaco irritante. En caso de extravasación se debe suspenderse inmediatamente la infusión e iniciar el tratamiento sintomático local habitual.
- ▶ Contraindicado en hipersensibilidad a alguno de los fármacos, insuficiencia renal grave, pacientes con neutropenia y/o plaquetopenia.
- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ 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.
- ▶ Fertilidad: Se aconseja tanto a mujeres como a hombres que no tengan hijos durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento

## FÁRMACO

### FOLFOXIRI

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal localmente avanzado, recurrente o metastásico en pacientes jóvenes o pacientes fit PS 0-1

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Irinotecán 165 mg/m<sup>2</sup>                      D1      IV 90 min
- Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>                      D1      IV 2h
- Folinato cálcico 400 mg/m<sup>2</sup>              D1      IV 2h
- Fluorouracilo 3200 mg/m<sup>2</sup>              D1      IV 46 h (1600 mg/m<sup>2</sup>/día)

(Ciclos cada 14 días)

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Se podrá reducir la dosis en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.
- Toxicidad neurológica. Reducción de dosis de oxaliplatino:

Duración	Gravedad	Reducción de dosis
> 7 días		85 mg/m <sup>2</sup> a 65 mg/m <sup>2</sup>
Hasta el ciclo siguiente	Parestesias sin alteración funcional	85 mg/m <sup>2</sup> a 65 mg/m <sup>2</sup>
> 7 días	Parestesias con alteración funcional	85 mg/m <sup>2</sup> a 50 mg/m <sup>2</sup>
Hasta el ciclo siguiente	Parestesias con alteración funcional	Interrumpir oxaliplatino
disestesia laringofaríngea aguda	Incrementar el tiempo de infusión de oxaliplatino a 6 horas	

- Toxicidad hematológica. Reducción de oxaliplatino, irinotecán y fluorouracilo:

RECUENTO (X 10 <sup>6</sup> /L)	Reducción de dosis		
	Irinotecán	Oxaliplatino	Fluorouracilo
Neutrófilos <1500	Retrasar el tratamiento hasta recuperación Considerar añadir G-CSF en los siguientes ciclos		
<500	Reducir a 130mg/m <sup>2</sup>	mantener	Reducir al 75%
2º episodio de neutropenia	Mantener 130 mg/m <sup>2</sup>	Reducir a 60 mg/m <sup>2</sup>	75% de la dosis inicial
3º episodio	Suspender tratamiento		
Plaquetas 50-75	Detener el tratamiento hasta recuperación		
<50	Mantener 130 mg/m <sup>2</sup>	Reducir a 60 mg/m <sup>2</sup>	

- Toxicidad no hematológica ni neurológica. Reducción de oxaliplatino, irinotecán y fluorouracilo:
  - Síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar: Grado 3-4: reducir dosis de fluorouracilo 25%
  - Mucositis y estomatitis: Grado 2-3: detener el tratamiento hasta recuperación y reducir fluorouracilo 25%. Tras segundo episodio toxicidad grado 4 se reduce al 50% y siguientes suspender el tratamiento.
- Diarrea. Detener el tratamiento hasta recuperación.
  - Para toxicidad grado 2 y segundo episodio o toxicidad grado 3 reducir 25% irinotecán y fluorouracilo.
  - En el siguiente episodio reducir también oxaliplatino un 25%
  - Sigüientes suspender tratamiento.
- Insuficiencia renal: Si ClCr <30 ml/min: omitir oxaliplatino y reducir irinotecán y fluorouracilo un 50%
- Insuficiencia hepática: Ajustar la dosis de fármacos en función a los valores de bilirrubina y/o transaminasas.

Bilirrubina 1.5-3 x LSN or ALT >5 x LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir 50% la dosis de irinotecán</li> <li>• Mantener dosis de oxaliplatino y fluorouracilo</li> </ul>
Bilirrubina > 3 x LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender irinotecán</li> <li>• Reducir 50% la dosis oxaliplatino y fluorouracilo</li> </ul>

- En pacientes con Síndrome de Gilbert reducir irinotecán 20%.
- ▶ Revisar:
  - Hemograma (número de leucocitos, plaquetas y granulocitos).
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Tensión arterial
  - Proteinuria

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Irinotecán se administra diluido en perfusión intravenosa de unos 60-90 minutos.
- ▶ Oxaliplatino debe diluirse en suero glucosado y administrarse en Y simultáneamente (en 2 horas) con folinato.
- ▶ Presenta poder emetógeno alto: utilizar antiemético según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq$  4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.
  - Con medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. En caso de combinación de dichos medicamentos el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente.

- Precaución cuando se administra junto con otros medicamentos con riesgo de producir rabdomiólisis.
- La administración concomitante de fenitoína puede resultar en una mayor exposición y la toxicidad asociada a la fenitoína.
- Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
- Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del Fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.
- Vacunas atenuadas.
- Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
- Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.
- Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
- Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
- Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
- La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Fatiga, astenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Alteración función hepática y/o renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas, hipopotase-mia, hipernatremia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol.</li> <li>• Realizar ejercicio suave.</li> <li>• Descansar con frecuencia</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^a &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD):
- ▶ La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Vigilar a pacientes con antecedentes de alergia a otros medicamentos derivados del platino. En caso de manifestaciones anafilácticas interrumpir la infusión y administrar tratamiento sintomático adecuado.
- ▶ Monitorizar intervalo QT. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del QT, aquellos que tomen medicamentos conocidos por alargar el intervalo QT, y aquellos con desequilibrios electrolíticos como la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT debe suspenderse el tratamiento.

- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosiltransferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico.
- ▶ En caso de extravasación se debe suspender inmediatamente la infusión e iniciar el tratamiento sintomático local habitual.
- ▶ Contraindicado en hipersensibilidad a alguno de los fármacos, insuficiencia renal grave, pacientes con neutropenia y/o plaquetopenia.
- ▶ No usar durante el embarazo ni la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Si aparecen signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo: consultar a su médico.
- ▶ 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.
- ▶ Fertilidad: Se aconseja tanto a mujeres como a hombres que no tengan hijos durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento

## FÁRMACO

### FOLFOXIRI-BEVACIZUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal localmente avanzado, recurrente o metastásico en pacientes jóvenes o pacientes fit PS 0-1, con mutaciones RAS/RAF.

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Bevacizumab 5 mg/kg                      D1        IV en 90,60, 30 min
- Irinotecán 165 mg/m<sup>2</sup>                      D1        IV 90 min
- Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup>                      D1        IV 2h
- Folinato cálcico 400 mg/m<sup>2</sup>              D1        IV 2h
- Fluorouracilo 3200 mg/m<sup>2</sup> D1        IV 46 h (1600 mg/m<sup>2</sup>/día)

(Ciclos cada 14 días)

- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** Se podrá reducir la dosis en función del grado de toxicidad experimentado por el paciente.
  - Toxicidad neurológica. Reducción de dosis de oxaliplatino:

Duración	Gravedad	Reducción de dosis
> 7 días		85 mg/m <sup>2</sup> a 65 mg/m <sup>2</sup>
Hasta el ciclo siguiente	Parestesias sin alteración funcional	85 mg/m <sup>2</sup> a 65 mg/m <sup>2</sup>
> 7 días	Parestesias con alteración funcional	85 mg/m <sup>2</sup> a 50 mg/m <sup>2</sup>
Hasta el ciclo siguiente	Parestesias con alteración funcional	Interrumpir oxaliplatino
díscinesia laringofaríngea aguda	Incrementar el tiempo de infusión de oxaliplatino a 6 horas	

- Toxicidad hematológica. Reducción de oxaliplatino, irinotecán y fluorouracilo:

RECUENTO (X 106 /L)	Reducción de dosis		
	Irinotecán	Oxaliplatino	Fluorouracilo
Neutrófilos <1500	Retrasar el tratamiento hasta recuperación Considerar añadir G-CSF en los siguientes ciclos		
<500	Reducir a 130mg/m <sup>2</sup>	mantener	Reducir al 75%
2º episodio de neutropenia	Mantener 130 mg/m <sup>2</sup>	Reducir a 60 mg/m <sup>2</sup>	75% de la dosis inicial
3º episodio	Suspender tratamiento		
Plaquetas 50-75	Detener el tratamiento hasta recuperación		
<50	Mantener 130 mg/m <sup>2</sup>	Reducir a 60 mg/m <sup>2</sup>	

- Toxicidad no hematológica ni neurológica:
  - Síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar:
    - Grado 3-4: reducir dosis de fluorouracilo 25%
  - Mucositis y estomatitis:
    - Grado 2-3: detener el tratamiento hasta recuperación y reducir fluorouracilo 25%. Tras segundo episodio toxicidad grado 4 se reducir al 50% y siguientes suspender el tratamiento.
  - Diarrea. Detener el tratamiento hasta recuperación.
    - Para toxicidad grado 2 y segundo episodio o toxicidad grado 3 reducir 25% irinotecán y fluorouracilo.
    - En el siguiente episodio reducir también oxaliplatino un 25%
    - Sigüientes suspender tratamiento.
- Insuficiencia renal: ClCr <30 ml/min: omitir oxaliplatino y reducir irinotecán y fluorouracilo un 50%
- Insuficiencia hepática: Ajustar la dosis de fármacos en función a los valores de bilirrubina y/o transaminasas:

Bilirrubina: 1.5-3 x LSN or ALT >5 x LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducir 50% la dosis de irinotecán</li> <li>• Mantener dosis de oxaliplatino y fluorouracilo</li> </ul>
Bilirrubina > 3 x LSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender irinotecán</li> <li>• Reducir 50% la dosis oxaliplatino y fluorouracilo</li> </ul>

En pacientes con Síndrome de Gilbert reducir irinotecán 20%.

- 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, 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. Se recomienda suspender bevacizumab hasta que los niveles de proteína en orina sean inferiores a 2g/24 h.
  - Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
  - Hemorragia grado 3-4.
- ▶ **REVISAR:**
  - Hemograma (número de leucocitos, plaquetas y granulocitos).
  - 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 posterior pueden administrarse en 30 minutos.

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso. NO ADMINISTRAR O MEZCLAR bevacizumab con soluciones con GLUCOSA.

- ▶ Irinotecán se administra diluido en perfusión intravenosa de unos 60-90 minutos.
- ▶ Oxaliplatino debe diluirse en suero glucosado y administrarse en Y simultáneamente (en 2 horas) con folinato.
- ▶ Presenta poder emetógeno alto: utilizar antiemético según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

### ▶ INTERACCIONES:

- Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq 4$  semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.
- Riesgo de toxicidad aditiva de bevacizumab con otros fármacos que puedan producir perforación GI (AINEs, corticoides).
- Incremento del riesgo de sangrado con la coadministración de antagonistas de la vitamina k. Se debe monitorizar INR y signos de sangrado.
- La administración conjunta de bevacizumab con bisfosfonatos puede incrementar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.
- Con medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. En caso de combinación de dichos medicamentos el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente.
- Precaución cuando se administra junto con otros medicamentos con riesgo de producir rabdomiólisis.
- La administración concomitante de Fenitoína puede resultar en una mayor exposición y la toxicidad asociada a la fenitoína.
- Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
- Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del Fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.
- Vacunas atenuadas.
- Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
- Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.

- Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
- Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
- Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
- La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán.

## EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Fatiga, astenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. Ej. Caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar uva y uvb con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteración función hepática y/o renal	• Seguimiento analítico estrecho
Alteraciones hidroelectrolíticas, hipopotasemia, hipernatremia	• Seguimiento analítico
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	• Acudir a urgencias
Artralgia, mialgias	• Puede mejorar con la administración de paracetamol. • Evitar aines por el riesgo de sangrado. • Realizar ejercicio suave. • Descansar con frecuencia
Arritmia, bradicardia, taquicardia	• Consulte al médico
Pirexia, fiebre	• Acuda al médico si $t^{\circ} > 38^{\circ}$
Reacciones de hipersensibilidad	• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Vigilar a pacientes con antecedentes de alergia a otros medicamentos derivados del platino. En caso de manifestaciones anafilácticas interrumpir la infusión y administrar tratamiento sintomático adecuado.
- ▶ Monitorizar intervalo QT. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del QT, aquellos que tomen medicamentos conocidos por alargar el intervalo QT, y aquellos con desequilibrios electrolíticos como la hipokalemia, hipocalcemia o hipomagnesemia. En caso de prolongación del intervalo QT debe suspenderse el tratamiento.
- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosiltransferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico.
- ▶ En caso de extravasación se debe suspenderse inmediatamente la infusión e iniciar el tratamiento sintomático local habitual.
- ▶ Contraindicado en hipersensibilidad a alguno de los fármacos, insuficiencia renal grave, pacientes con neutropenia y/o plaquetopenia.
- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.

- ▶ Si aparecen signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo: consultar a su médico.
- ▶ 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.
- ▶ Fertilidad: Se aconseja tanto a mujeres como a hombres que no tengan hijos durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento

## FÁRMACO

### FOLFIRI

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado o metastásico no curable con cirugía o radioterapia en 1ª línea y tras progresión a inmunoterapia o combinación basada en oxaliplatino en pacientes con PS  $\leq 2$ .

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Irinotecán 180mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
  - Folinato cálcico 400mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
  - Fluorouracilo (5-FU) 400mg/m<sup>2</sup> IV día 1, en bolo.
  - Fluorouracilo 2400mg/m<sup>2</sup> IV día 1 durante 46-48 h.

(Ciclos cada 14 días)
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal, hepática o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.
  - Modificación de dosis por toxicidad:

Fármaco	Dosis inicial	1ª reducción	2ª reducción	3ª reducción
Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU bolo IV	400 mg/m <sup>2</sup>	320 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU infusión	2400 mg/m <sup>2</sup>	2000 mg/m <sup>2</sup>	1600 mg/m <sup>2</sup>	Suspender

- Toxicidad hematológica: Antes de cada ciclo: Si neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  o plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$  suspender el tratamiento y realizar hemograma completo semanal. Posteriormente si neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  o plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$  en 2 semanas, continúe con el tratamiento al nivel de dosis indicado frente al recuento más bajo de las semanas retrasadas; si los recuentos permanecen bajos después de 2 semanas, suspender.

Neutrófilos 1 a $< 1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas 50 a $< 75 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos 0,5 a $< 1 \times 10^9/L$ o plaquetas 10 a $< 50 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$ o plaquetas 10 a $< 50 \times 10^9/L$ con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ o neutropenia febril	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU

■ Diarrea:

<b>Grado 2</b> (de 4 a 6 deposiciones/día, o deposiciones nocturnas o pérdida moderada a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
<b>Grado 3</b> (de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia. Pérdidas severas a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU
<b>Grado 4</b> (>10 deposiciones/día, deshidratación)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU
<i>* Si la diarrea grado <math>\geq 2</math> persiste tras 2 semanas sin tratamiento, suspender.</i>	

- Toxicidad no hematológica grado 3: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 1ª reducción de dosis.
- Toxicidad no hematológica grado 4: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 2ª reducción de dosis.

► Irinotecán

- Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	Dosis irinotecán
<10 mL/min Hemodiálisis	50-66%

- Ajuste de dosis por disfunción hepática\*\*:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
<3 LSN*	o	1,2-1,5 LSN	Considerar reducir dosis 20%
> 3 LSN*	o	>2 LSN	Contraindicado

\* 5 LSN si existen metástasis hepáticas, valorar obstrucción biliar.

\*\* Se debe realizar screening para Síndrome de Gilbert.

► Fluorouracilo

- Ajuste de dosis por disfunción renal: no requiere ajuste de dosis. Considerar reducir la dosis en insuficiencia renal grave ( CrCl <30 mL/min )por precaución.
- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
5-10 LSN	o	3-4 LSN	50%
> 10 LSN	o	>4 LSN	Omitir

► REVISAR:

- Función renal.
- Función hepática.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Síntomas digestivos y colinérgicos.
- Genotipo DPYD.
- Control de INR en pacientes en tratamiento con antagonistas de vitamina K.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ **Irinotecán**
  - Debe administrarse en perfusión intravenosa de 90 minutos, siendo estable en cloruro sódico 0,9% y glucosado 5%.
  - Administrar atropina 0,3-1,2 mg SC previo a la administración de irinotecán.
  - Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.
- ▶ **Folinato cálcico**
  - Administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos. Puede administrarse en "Y" junto a irinotecán, siendo estable tanto en cloruro sódico 0,9% como glucosado 5%. En el caso de retirar irinotecán, puede administrarse en perfusión de 30 minutos.
- ▶ **Fluorouracilo**
  - Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.
  - Infusión de 5FU a través de catéter venoso central mediante dispositivo de infusión ambulatorio durante 46-48h.
  - Fármaco irritante de bajo riesgo.
- ▶ Esquema de moderado poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con corticoide y antagonista 5HT3 según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Vacunas atenuadas.
  - Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
  - Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38 (metabolito activo de irinotecán). Evitar la asociación.
  - Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
  - Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
  - Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
  - La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán, y el riesgo de agranulocitosis por 5-FU.
  - Antagonistas de la vitamina K; 5-FU puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos

de sangrado.

- Fenitoína; la administración conjunta de 5-FU y fenitoína puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la misma.
- Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del 5-FU, mayor riesgo de toxicidad.
- Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos de 5-FU. Se recomienda evitar su administración.
- La brivudina y análogos son potentes inhibidores de DPD, por lo que pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU y por ende de su toxicidad. Se recomienda guardar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de 5-FU y brivudina y análogos.

## EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (loperamida).</li> <li>• Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos. Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Limitar el consumo de cafeína.</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol.</li> <li>• Evitar AINEs por el riesgo de sangrado.</li> <li>• Realizar ejercicio suave.</li> <li>• Descansar con frecuencia</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si T<sup>a</sup>&gt; 38°</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte con su médico.</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Mucositis (estomatitis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene bucal minuciosa tras cada comida (cepillos dentales suaves y enjuagues con agua salada o colutorios sin alcohol).</li> <li>• Dieta blanda que no incluya comidas ácidas o saladas. Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> <li>• Tratamientos tópicos de prescripción médica (anestésicos y corticoides).</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosiltransferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico derivados de la administración de irinotecán.
- ▶ Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal extensa (p.ej. >25% de la médula ósea irradiada y en las 6 semanas antes del inicio del tratamiento), tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán; para esta población se puede aplicar un ajuste de la dosis.
- ▶ Extremar la precaución en pacientes con asma (síndrome colinérgico por Irinotecán).
- ▶ Precaución en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente: angina no controlada, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva).

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a irinotecán, a los derivados de la camptotecina, fluorouracilo o a alguno de los excipientes.
- ▶ Pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina >4 LSN o transaminasas >10 LSN).
- ▶ Pacientes con déficit total de DPD (puntuación de actividad 0-0.5).
- ▶ Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
- ▶ Obstrucción intestinal.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ Embarazo o lactancia.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Explicar síntomas de alarma para detectar la diarrea grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar deshidratación y recibir reposición de líquidos y electrolitos según sea necesario.
- ▶ Educar en la utilización de loperamida para manejar la diarrea asociada con este tratamiento, pero no como medida profiláctica.

## FÁRMACO

### FOLFIRI-BEVACIZUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado o metastásico no curable con cirugía o radioterapia en 1ª línea y tras progresión a inmunoterapia o combinación basada en oxaliplatino en pacientes con PS  $\leq 2$ .

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Bevacizumab 5 mg/kg IV día 1.
  - Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
  - Folinato cálcico 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
  - Fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, en bolo.
  - Fluorouracilo 2400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, durante 46-48h.  
(Ciclos cada 14 días)
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal, hepática o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.
  - Modificación de dosis por toxicidad:

Fármaco	Dosis inicial	1ª reducción	2ª reducción	3ª reducción
Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU bolo IV	400 mg/m <sup>2</sup>	320 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU infusión	2400 mg/m <sup>2</sup>	2000 mg/m <sup>2</sup>	1600 mg/m <sup>2</sup>	Suspender

- Toxicidad hematológica:

Neutrófilos 1 a $<1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas de 50 a $<75 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos 0,5 a $<1 \times 10^9/L$ o plaquetas 10 a $<50 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos $<1 \times 10^9/L$ o plaquetas 10 a $<50 \times 10^9/L$ con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $<10 \times 10^9/L$ o neutropenia febril	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU

■ Diarrea:

<b>Grado 2</b> (de 4 a 6 deposiciones/día, o deposiciones nocturnas o pérdida moderada a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
<b>Grado 3</b> (de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia. Pérdidas severas a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU
<b>Grado 4</b> (>10 deposiciones/día, deshidratación)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU
<i>* Si la diarrea grado <math>\geq 2</math> persiste tras 2 semanas sin tratamiento, suspender.</i>	

■ Toxicidad no hematológica

- Grado 3: retrasar hasta
- Grado 1-2 y considerar 1ª reducción de dosis.
- Grado 4: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 2ª reducción 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.

► Irinotecán

■ Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	Dosis irinotecán
<10 mL/min Hemodiálisis	50-66%

■ Ajuste de dosis por disfunción hepática\*\*:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
<3 LSN*	o	1,2-1,5 LSN	Considerar reducir dosis 20%
> 3 LSN*	o	>2 LSN	Contraindicado
* 5 LSN si existen metástasis hepáticas, valorar obstrucción biliar. ** Se debe realizar screening para Síndrome de Gilbert.			

## ▶ Fluorouracilo

- Ajuste de dosis por disfunción renal: no requiere ajuste de dosis. Puede valorarse reducir dosis en insuficiencia renal grave (CrCl <30 mL/min) por precaución.
- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
5-10 LSN	o	3-4 LSN	50%
> 10 LSN	o	>4 LSN	Omitir

## ▶ REVISAR:

- Función renal.
- Función hepática.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Síntomas digestivos y colinérgicos.
- Tensión arterial.
- Proteinuria.
- Genotipo DPYD.
- Control de INR en pacientes en tratamiento con antagonistas de vitamina K.

## ADMINISTRACIÓN

## ▶ Bevacizumab

- 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.
- No debe administrarse como bolo intravenoso: diluir con cloruro sódico 0,9% hasta una concentración final entre 1,4 mg/ml a 16,5 mg/ml ( generalmente hasta un volumen total de 100 ml)
- NO ADMINISTRAR O MEZCLAR con soluciones con GLUCOSA.

## ▶ Irinotecán

- Debe administrarse en perfusión intravenosa de 90 minutos, estable en cloruro sódico 0,9% y glucosado 5%.
- Administrar atropina 0,3-1,2 mg SC previo a la administración de irinotecán.
- Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.

## ▶ Folinato cálcico

- Administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos.
- Puede administrarse en "Y" junto a irinotecán, siendo estable tanto en cloruro sódico 0,9% como glucosado 5%.
- En el caso de retirar irinotecán, puede administrarse en perfusión de 30 minutos.

## ▶ Fluorouracilo

- Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.

- Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión elastomérica ambulatoria durante 46-48h.
- Fármaco irritante de bajo riesgo.
- ▶ Esquema de moderado poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con corticoide y antagonista 5HT3 según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Vacunas atenuadas.
  - Riesgo de toxicidad aditiva de bevacizumab con otros fármacos que puedan producir perforación GI (AINEs, corticoides).
  - La administración conjunta de bevacizumab con bisfosfonatos puede incrementar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.
  - Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
  - Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.
  - Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
  - Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
  - Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
  - La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán, y el riesgo de agranulocitosis por 5-FU.
  - Antagonistas de la vitamina K; 5-FU puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
  - Fenitoína; la administración conjunta de 5-FU y fenitoína puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
  - Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del 5-FU, mayor riesgo de toxicidad.
  - Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos de 5-FU. Se recomienda evitar su administración.
  - La brivudina y análogos son potentes inhibidores de DPD, por lo que pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU y por ende de su toxicidad. Se recomienda guardar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de 5-FU y brivudina y análogos.

## EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (loperamida).</li> <li>• Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Limitar el consumo de cafeína.</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol.</li> <li>• Evitar AINEs por el riesgo de sangrado.</li> <li>• Realizar ejercicio suave.</li> <li>• Descansar con frecuencia</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si T<sup>a</sup> &gt; 38°</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte con su médico.</li> </ul>
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Riesgo de hemorragias o de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar procedimientos que aumenten el riesgo de hemorragia.</li> <li>• Si va a tener una intervención quirúrgica, interrumpir el tratamiento con bevacizumab 4 semanas antes de la cirugía, no reiniciar hasta 4 semanas después y sólo si la herida está completamente curada.</li> <li>• Revisión dental antes de comenzar este tratamiento. Si va a someterse a un tratamiento dental, informe a su dentista sobre este tratamiento.</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son signos de proteinuria: orina espumosa, ganancia de peso brusca, o hinchazón en cara, piernas o abdomen.</li> <li>• Consulte al médico.</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosil transferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico derivados de la administración de irinotecán.
- ▶ Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal extensa (p.ej. >25% de la médula ósea irradiada y en las 6 semanas antes del inicio del tratamiento), tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán; para esta población se puede aplicar un ajuste de la dosis.
- ▶ Extremar la precaución en pacientes con asma (síndrome colinérgico por Irinotecán).
- ▶ Precaución en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente: angina no controlada, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva).
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ No debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente.
- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a irinotecán, a los derivados de la camptotecina, fluorouracilo, bevacizumab o a alguno de los excipientes de los medicamentos.
- ▶ Pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina >4 LSN o transaminasas >10 LSN).
- ▶ Pacientes con déficit total de DPD (puntuación de actividad 0-0.5).
- ▶ Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
- ▶ Obstrucción intestinal.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Explicar síntomas de alarma para detectar la diarrea grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar deshidratación y recibir reposición de líquidos y electrolitos según sea necesario.
- ▶ Educar en la utilización de loperamida para manejar la diarrea asociada con este fármaco.
- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz ultravioleta durante el tratamiento.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Si aparecen signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo: consultar a su médico.

## FÁRMACO

### FOLFIRI-PANITUMUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado o metastásico no curable con cirugía o radioterapia, RAS nativo y BRAF nativo en 1ª línea y tras progresión a quimioterapia de combinación basada en oxaliplatino en pacientes con PS  $\leq 2$ .

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Panitumumab 6 mg/kg IV día 1.
- Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
- Folinato cálcico 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
- Fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, en bolo.
- Fluorouracilo 2400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, durante 46-48h.

(Ciclos cada 14 días)

- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal, hepática o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.

- Modificación de dosis por toxicidad:

Fármaco	Dosis inicial	1ª reducción	2ª reducción	3ª reducción
Panitumumab	6 mg/kg	4.8 mg/kg	3.6 mg/kg	Suspender
Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU bolo IV	400 mg/m <sup>2</sup>	320 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU infusión	2400 mg/m <sup>2</sup>	2000 mg/m <sup>2</sup>	1600 mg/m <sup>2</sup>	Suspender

- Toxicidad hematológica: Antes de cada ciclo: Si los neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  o plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$  suspender el tratamiento y realizar hemograma completo semanal. Posteriormente si los neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  o plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$  en 2 semanas, continúe con el tratamiento al nivel de dosis indicado frente al recuento más bajo de las semanas retrasadas; si los recuentos permanecen bajos después de 2 semanas, suspender.

Neutrófilos $1$ a $< 1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $50$ a $< 75 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos $0,5$ a $< 1 \times 10^9/L$ o plaquetas $10$ a $< 50 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$ o plaquetas $10$ a $< 50 \times 10^9/L$ con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ o neutropenia febril	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU

■ Diarrea:

<b>Grado 2</b> (de 4 a 6 deposiciones/día, o deposiciones nocturnas o pérdida moderada a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
<b>Grado 3</b> (de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia. Pérdidas severas a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de panitumumab, irinotecán y 5-FU
<b>Grado 4</b> (>10 deposiciones/día, deshidratación)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de panitumumab, irinotecán y 5-FU
<i>* Si la diarrea grado ≥2 persiste tras 2 semanas sin tratamiento, suspender.</i>	

■ Mucositis y estomatitis:

<b>Grado 2</b>	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
<b>Grado 3</b>	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de 5-FU
<b>Grado 4</b>	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de 5-FU

■ Toxicidad no hematológica:

- Grado 3: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 1ª reducción de dosis.
- Grado 4: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 2ª reducción de dosis.

▶ Panitumumab

■ Toxicidad dermatológica:

- Reacción cutánea grado ≥ 3. Se recomienda retrasar el tratamiento con panitumumab hasta toxicidad grado ≤ 2 y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, sin reducción de dosis; segundo evento, reducir la dosis un 20-25%; tercer evento, reducir la dosis un 40-50%; cuarto evento, omitir panitumumab.
- Grado 4. Suspender panitumumab.

■ Hipomagnesemia:

- Magnesio sérico < 0.4 mmol/L: detener panitumumab hasta recuperación y administrar sulfato de magnesio IV.

▶ Irinotecán

■ Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	Dosis irinotecán
<10 mL/min Hemodiálisis	50-66%

■ Ajuste de dosis por disfunción hepática\*\*:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
<3 LSN*	o	1,2-1,5 LSN	Considerar reducir dosis 20%
>3 LSN*	o	>2 LSN	Contraindicado

\* 5 LSN si existen metástasis hepáticas, valorar obstrucción biliar.

\*\* Se debe realizar screening para Síndrome de Gilbert.

► **Fluorouracilo**

- Ajuste de dosis por disfunción renal: no requiere ajuste de dosis. Puede valorarse reducir dosis en CrCl <30 mL/min por precaución.
- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
5-10 LSN	o	3-4 LSN	50%
> 10 LSN	o	>4 LSN	Omitir

► **REVISAR:**

- Función renal.
- Función hepática.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Bioquímica con electrolitos (sodio, potasio, calcio y magnesio)
- Síntomas digestivos y colinérgicos.
- Genotipo DPYD.
- Gen RAS y BRAF nativo.
- Control de INR en pacientes en tratamiento con antagonistas de vitamina K.

## ADMINISTRACIÓN

► **Panitumumab**

- Panitumumab se administra a través de una vía periférica o de un catéter permanente, diluido en solución inyectable de cloruro de sodio 0,9% (hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/ml) en un sistema provisto de filtro en línea de 0.22 micras, previo a la quimioterapia.
- El tiempo de perfusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, las posteriores pueden administrarse de 30 a 60 minutos. Las dosis superiores a 1.000 mg se deben perfundir durante aproximadamente 90 minutos. Nunca en bolo.
- La vía a través de la que se realiza la perfusión debe limpiarse con solución de cloruro de sodio antes y después de la administración de panitumumab para evitar la mezcla con otros medicamentos o soluciones intravenosas

► **Irinotecán**

- Debe administrarse en perfusión intravenosa de 90 minutos, estable en cloruro sódico 0,9% y glucosado 5%.
- Administrar atropina 0,3-1,2 mg SC previo a la administración de irinotecán.
- Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.

► **Folinato cálcico**

- Administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos.
- Puede administrarse en "Y" junto a irinotecán, siendo estable tanto en cloruro sódico 0,9% como glucosado 5%.
- En el caso de retirar irinotecán, puede administrarse en perfusión de 30 minutos.

**► Fluorouracilo**

- Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.
  - Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión ambulatoria durante 46-48h.
  - Fármaco irritante de bajo riesgo.
- Esquema de moderado poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con corticoide y antagonista 5HT3 según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

**► INTERACCIONES:**

- Vacunas atenuadas.
- Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
- Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.
- Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
- Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
- Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
- La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán, y el riesgo de agranulocitosis por 5-FU.
- Antagonistas de la vitamina K; 5-FU puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
- Fenitoína; la administración conjunta de 5-FU y fenitoína puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
- Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del 5-FU, mayor riesgo de toxicidad.
- Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos de 5-FU. Se recomienda evitar su administración.
- La brivudina y análogos son potentes inhibidores de DPD, por lo que pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU y por ende de su toxicidad. Se recomienda guardar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de 5-FU y brivudina y análogos.

## EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (loperamida).</li> <li>• Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokaliemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Limitar el consumo de cafeína.</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol.</li> <li>• Evitar AINEs por el riesgo de sangrado.</li> <li>• Realizar ejercicio suave.</li> <li>• Descansar con frecuencia</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Higiene bucal minuciosa tras cada comida(cepillos dentales suaves y enjuagues con agua salada o colutorios sin alcohol).</li> <li>• Dieta blanda que no incluya comidas ácidas o saladas. Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> <li>• Tratamientos tópicos de prescripción médica (anestésicos y corticoides).</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Acné	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre.</li> </ul>
Crecimiento anormal del cabello, paroniquia (efecto tardío)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar champús neutros para lavarse el pelo.</li> <li>• Cuando utilice el secador, use aire tibio, nunca muy caliente.</li> <li>• Evitar los traumatismos, la fricción y la presión repetidos sobre las uñas y los lechos ungueales debido a la manicura, las uñas artificiales, las mordeduras de uñas, los pa-drastros o la eliminación de la cutícula.</li> <li>• Limitar el contacto con detergentes, productos tóxicos para las uñas y el uso de qui-taesmaltes y endurecedores.</li> <li>• Aplicar emolientes tópicos en cutículas y tejidos periungueales todos los días.</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Malestar general, cansancio	• No conducir o manejar maquinaria.
Pirexia, Fiebre	• Acuda al médico si T <sup>o</sup> > 38°
Arritmia, bradicardia, taquicardia	• Consulte con su médico.
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

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosil transferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico derivados de la administración de irinotecán.
- ▶ Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal extensa (p.ej. >25% de la médula ósea irradiada y en las 6 semanas antes del inicio del tratamiento), tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán; para esta población se puede aplicar un ajuste de la dosis.
- ▶ Extremar la precaución en pacientes con asma (síndrome colinérgico por Irinotecán).
- ▶ Precaución en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente: angina no controlada, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva.
- ▶ Alteraciones electrolíticas: se producen con frecuencia descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico, que pueden provocar hipomagnesemia grave. Los pacientes deben ser monitorizados periódicamente para detectar la aparición de hipomagnesemia e hipocalcemia asociada antes de iniciar el tratamiento con panitumumab, después de iniciarlo y hasta ocho semanas después de su finalización.
- ▶ Reacciones cutáneas muy frecuentes, puede ser necesario interrumpir o suspender definitivamente el tratamiento.
- ▶ Es raro pero pueden aparecer reacciones graves relacionadas con la perfusión de panitumumab, incluyendo reacciones anafilácticas, con resultado de muerte en algunos casos
- ▶ Trastornos oculares: Los pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de queratitis, de forma aguda o empeoramiento de inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, se deben derivar inmediatamente a un especialista en oftalmología.
- ▶ En pacientes con antecedentes de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se debe considerar cuidadosamente el beneficio del tratamiento con panitumumab frente al riesgo de complicaciones pulmonares.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con gen RAS mutado.
- ▶ Pacientes con neumonitis o fibrosis pulmonar.
- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a panitumumab, irinotecán, a los derivados de la camptotecina, fluorouracilo o a alguno de los excipientes.
- ▶ Pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina >4 LSN o transaminasas >10 LSN).
- ▶ Pacientes con déficit total de DPD (puntuación de actividad 0-0.5).
- ▶ Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
- ▶ Obstrucción intestinal.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ No usar durante el embarazo ni la lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Explicar síntomas de alarma para detectar la diarrea grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar deshidratación y recibir reposición de líquidos y electrolitos según sea necesario.
- ▶ Educar en la utilización de loperamida para manejar la diarrea asociada con este fármaco.
- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Instruir al paciente para reconocer los síntomas de una reacción de naturaleza anafiláctica. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si presentan síntomas o signos de una reacción relacionada con la perfusión.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz ultravioleta durante el tratamiento; especialmente a aquellos que presenten erupciones/toxicidades dermatológicas, recomendar que utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol.
- ▶ Manejo de las reacciones dermatológicas derivadas del uso con panitumumab. Se debe basar en la gravedad y puede incluir una crema hidratante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y pomada tópica con esteroides (concentración de hidrocortisona no superior al 1%) aplicada en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (por ejemplo, doxiciclina). Puede recomendarse a los pacientes que se apliquen todas las mañanas crema hidratante y protector solar en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento, y aplicar todas las noches los esteroides tópicos en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento.
- ▶ 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.

## FÁRMACO

### FOLFIRI-CETUXIMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado o metastásico no curable con cirugía o radioterapia, RAS nativo y BRAF nativo en 1ª línea y tras progresión a inmunoterapia o combinación basada en oxaliplatino en pacientes con PS  $\leq 2$ .

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Cetuximab\* 500 mg/ m<sup>2</sup> IV día 1.
- Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
- Folinato cálcico 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
- Fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, en bolo.
- Fluorouracilo 2400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 durante 46-48h.  
(Ciclos cada 14 días)

\* La dosis recomendada de cetuximab es una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez a la semana o bien 500 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días.

- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal, hepática, mielosupresión o toxicidad la dosis debe reducirse adecuadamente.

- Modificación de dosis por toxicidad:

Fármaco	Dosis inicial	1ª reducción	2ª reducción	3ª reducción
Cetuximab	500 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/ m <sup>2</sup>	300 mg/ m <sup>2</sup>	Suspender
Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU bolo IV	400 mg/m <sup>2</sup>	320 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU infusión	2400 mg/m <sup>2</sup>	2000 mg/m <sup>2</sup>	1600 mg/m <sup>2</sup>	Suspender

- Toxicidad hematológica:

Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas 50 a <75 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos 0,5 a <1 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas 10 a <50 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU. Cetuximab a dosis plena
Neutrófilos <1 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas 10 a <50 x 10 <sup>9</sup> /L con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU. Cetuximab a dosis plena
Neutrófilos <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas <10 x 10 <sup>9</sup> /L o neutropenia febril	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU. Cetuximab a dosis plena

■ Diarrea:

<b>Grado 2</b> (de 4 a 6 deposiciones/día, o deposiciones nocturnas o pérdida moderada a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis.
<b>Grado 3</b> (de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia. Pérdidas severas a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán, 5-FU y reducir cetuximab a 400mg/ m <sup>2</sup>
<b>Grado 4</b> (>10 deposiciones/día, deshidratación)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU y reducir cetuximab a 300mg/ m <sup>2</sup>
<i>* Si la diarrea grado ≥2 persiste tras 2 semanas sin tratamiento, suspender.</i>	

■ Mucositis y estomatitis:

<b>Grado 2</b>	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
<b>Grado 3</b>	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de 5-FU
<b>Grado 4</b>	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de 5-FU. Si la mucositis es persistente, valorar reducir cetuximab un nivel de dosis.

■ Toxicidad no hematológica:

- Grado 3: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 1ª reducción de dosis de irinotecán y 5-FU.
- Grado 4: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 2ª reducción de dosis de irinotecán y 5-FU.

► **Cetuximab**

■ Toxicidad dermatológica:

- Reacción cutánea grado ≥ 3 (rash que afecta a > 30% de la superficie corporal con interferencia en las actividades de la vida diaria, CTCAE): se recomienda retrasar el tratamiento con cetuximab hasta que remita la toxicidad a grado ≤ 2 (rash que afecta a 10-30% o menos de la superficie corporal y puede o no asociar síntomas como el prurito o la xerosis) y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, sin reducción de dosis; segundo evento, reducir la dosis un 20-25%; tercer evento, reducir la dosis un 40-50%; cuarto evento o no remisión de la toxicidad, suspender cetuximab de permanentemente.
- Reacción cutánea grado 4. Suspender cetuximab.

► **Irinotecán**

■ Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	Dosis irinotecán
<10 mL/min Hemodiálisis	50-66%

■ Ajuste de dosis por disfunción hepática\*\*:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
<3 LSN*	o	3-4 LSN	Considerar reducir dosis 20%
>3 LSN*	o	>4 LSN	Contraindicado
* 5 LSN si existen metástasis hepáticas, valorar obstrucción biliar. ** Se debe realizar screening para Síndrome de Gilbert.			

► **Fluorouracilo**

- Ajuste de dosis por disfunción renal: no requiere ajuste de dosis. Puede valorarse reducir dosis en CrCL <30 mL/min por precaución.
- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
5-10 LSN	o	3-4 LSN	50%
> 10 LSN	o	>4 LSN	Omitir

► **REVISAR:**

- Función renal.
- Función hepática.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Bioquímica con electrolitos (sodio, potasio, calcio y magnesio)
- Síntomas digestivos y colinérgicos.
- Genotipo DPYD.
- Estado mutacional: Gen RAS de tipo nativo.

## ADMINISTRACIÓN

► **Cetuximab**

- Cetuximab se administra diluido en cloruro sódico 0,9% o sin diluir y provisto de filtro en línea de 0.22 micras, previo a la quimioterapia.
- El tiempo de perfusión recomendado para la primera infusión es de aproximadamente 120 minutos. Si se tolera la primera perfusión, las posteriores pueden administrarse en 60 minutos.
- Aunque la información del producto recomienda una velocidad máxima de infusión de 5 mg/min para la dosis de carga y 10 mg/min para las dosis posteriores, en los ensayos clínicos se utilizaron velocidades de 2 horas para la dosis de carga y 60 minutos para las dosis posteriores.
- Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticoesteroide al menos 1 hora antes de la administración de cetuximab. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores.
- Cetuximab debe administrarse antes de la quimioterapia, la cual no debe iniciarse antes de una hora tras la finalización de la infusión de cetuximab.
- La ficha técnica del producto recomienda un período de observación de una hora después de completar la infusión de cetuximab. Sin embargo, con el uso de medidas profilácticas de rutina, en la práctica clínica la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión es muy baja y generalmente ocurre en los primeros 15-30 minutos de dicha infusión.

► **Irinotecán**

- Debe administrarse en perfusión intravenosa de 90 minutos, estable en cloruro sódico 0,9% y glucosado 5%.
- Administrar atropina 0,3-1,2 mg SC previo a la administración de irinotecán.
- Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.

- ▶ **Folinato cálcico**
  - Administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos.
  - Puede administrarse en “Y” junto a irinotecán, siendo estable tanto en cloruro sódico 0,9% como glucosado 5%.
  - En el caso de retirar irinotecán, puede administrarse en perfusión de 30 minutos.
- ▶ **Fluorouracilo**
  - Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.
  - Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión ambulatoria durante 46-48h.
  - Fármaco irritante de bajo riesgo.
- ▶ Esquema de moderado poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con corticoide y antagonista 5HT3 según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Vacunas atenuadas.
  - Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
  - Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.
  - Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
  - Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
  - Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
  - La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán, y el riesgo de agranulocitosis por 5-FU.
  - Antagonistas de la vitamina K; 5-FU puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
  - Fenitoína; la administración conjunta de 5-FU y fenitoína puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
  - Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del 5-FU, mayor riesgo de toxicidad.
  - Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos de 5-FU. Se recomienda evitar su administración.

- La brivudina y análogos son potentes inhibidores de DPD, por lo que pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU y por ende de su toxicidad. Se recomienda guardar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de 5-FU y brivudina y análogos.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea, deshidratación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>Utilizar antidiarreicos (loperamida).</li> <li>Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol.</li> <li>Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>Cuidar la piel y la boca.</li> <li>Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas, hipomagnesemia, hipocalcemia, hipokaliemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguimiento analítico</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>Hidratar convenientemente.</li> <li>Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>Limitar el consumo de cafeína.</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>Puede mejorar con la administración de paracetamol.</li> <li>Evitar AINEs por el riesgo de sangrado.</li> <li>Realizar ejercicio suave.</li> <li>Descansar con frecuencia</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usar productos hidratantes sin perfume.</li> <li>Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Acné	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre.</li> <li>Puede requerir el uso de corticoides tópicos y/o antibióticos tópicos bajo prescripción médica.</li> <li>Evitar la luz solar directa y usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30. Utilizar sombrero, mangas largas y pantalones largos para salir en los días soleados.</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Crecimiento anormal del cabello, paroniquia (efecto tardío)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Utilizar champús neutros para lavarse el pelo.</li> <li>Cuando utilice el secador, use aire tibio, nunca muy caliente.</li> <li>Evitar los traumatismos, la fricción y la presión repetidos sobre las uñas y los lechos ungueales debido a la manicura, las uñas artificiales, las mordeduras de uñas, los pa-drastrros o la eliminación de la cutícula.</li> <li>Limitar el contacto con detergentes, productos tóxicos para las uñas y el uso de qui-taesmaltes y endurecedores.</li> <li>Aplicar emolientes tópicos en cutículas y tejidos periungueales todos los días.</li> </ul>
Trastornos oculares, conjuntivitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parpadear frecuentemente.</li> <li>Evitar frotarse los ojos.</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día).</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acuda al médico si <math>T^{\circ} &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consulte con su médico.</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión de tratamiento.</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosiltransferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico derivados de la administración de irinotecán.
- ▶ Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal extensa (p.ej. >25% de la médula ósea irradiada y en las 6 semanas antes del inicio del tratamiento), tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán; para esta población se puede aplicar un ajuste de la dosis.
- ▶ Extremar la precaución en pacientes con asma (síndrome colinérgico por Irinotecán).
- ▶ Precaución en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente: angina no controlada, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva)
- ▶ Reacciones graves relacionadas con la perfusión de cetuximab, incluyendo reacciones anafilácticas, con resultado de muerte en algunos casos.
- ▶ Alteraciones electrolíticas: se producen con frecuencia descensos progresivos de los niveles de magnesio sérico, que pueden provocar hipomagnesemia grave. Dicha hipomagnesemia es reversible después de inte-

rrumpir el tratamiento. Los pacientes deben ser monitorizados periódicamente para detectar la aparición de hipomagnesemia e hipocalcemia asociada antes de iniciar el tratamiento con cetuximab, después de iniciarlo y hasta ocho semanas después de su finalización. También puede producirse hipokaliemia asociada a diarrea.

- ▶ Reacciones cutáneas muy frecuentes, puede ser necesario interrumpir o suspender definitivamente el tratamiento. Considerar el uso profiláctico de tetraciclinas orales (6-8 semanas) y la aplicación tópica de hidrocortisona crema al 1% con agente hidratante, aunque la prevención con corticosteroides tópicos de forma concomitante es controvertida.
- ▶ Trastornos cardiovasculares. Cuando se prescriba cetuximab, debe tenerse en cuenta el estado cardiovascular y funcional de los pacientes y la administración concomitante de compuestos cardiotoxicos como las fluoropirimidinas.
- ▶ Trastornos oculares. Los pacientes que presenten queratitis, de forma aguda o empeoramiento de inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o enrojecimiento ocular, se deben derivar inmediatamente a un especialista en oftalmología.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con neumonitis o fibrosis pulmonar.
- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a cetuximab, irinotecán, a los derivados de la camptotecina, fluorouracilo o a alguno de los excipientes.
- ▶ Pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen RAS mutado o en los que el estado mutacional del gen RAS se desconozca.
- ▶ Pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina >4 LSN o transaminasas >10 LSN).
- ▶ Pacientes con déficit total de DPD (puntuación de actividad 0-0.5).
- ▶ Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
- ▶ Obstrucción intestinal.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Instruir al paciente para reconocer los síntomas de una reacción de naturaleza anafiláctica. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si presentan síntomas o signos de una reacción relacionada con la perfusión.
- ▶ Explicar síntomas de alarma para detectar la diarrea grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar deshidratación y recibir reposición de líquidos y electrolitos según sea necesario.

- ▶ Educar en la utilización de loperamida para manejar la diarrea asociada con este fármaco.
- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz ultravioleta durante el tratamiento.
- ▶ Manejo de las reacciones dermatológicas derivadas del uso con cetuximab. Se debe basar en la gravedad y puede incluir una crema hidratante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y pomada tópica con esteroides (concentración de hidrocortisona no superior al 1%) aplicada en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (por ejemplo, doxiciclina).

## FÁRMACO

### FOLFIRI-AFLIBERCEPT

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal localmente avanzado o metastásico no curable con cirugía o radioterapia tras progresión a combinación basada en oxaliplatino en pacientes con PS  $\leq 2$ .

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Aflibercept 4mg/kg IV día 1.
- Irinotecán 180mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
- Folinato cálcico 400mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
- Fluorouracilo (5-FU) 400mg/m<sup>2</sup> IV día 1, en bolo.
- Fluorouracilo 2400mg/m<sup>2</sup> IV día 1 durante 46-48h.

(Ciclos cada 14 días)

- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal, hepática o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.

- Modificación de dosis por toxicidad:

Fármaco	Dosis inicial	1ª reducción	2ª reducción	3ª reducción
Aflibercept	4mg/kg	2mg/kg	Suspender	Suspender
Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU bolo IV	400 mg/m <sup>2</sup>	320 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU infusión	2400 mg/m <sup>2</sup>	2000 mg/m <sup>2</sup>	1600 mg/m <sup>2</sup>	Suspender

- Toxicidad hematológica: Antes de cada ciclo: Si los neutrófilos  $< 1,5 \times 10^9/L$  o plaquetas  $< 75 \times 10^9/L$  retrasar el tratamiento y realizar hemograma completo semanal. Posteriormente si los neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  o plaquetas  $\geq 75 \times 10^9/L$  en 2 semanas, continúe con el tratamiento al nivel de dosis indicado frente al recuento más bajo de las semanas retrasadas; si los recuentos permanecen bajos después de 2 semanas, suspender.

Neutrófilos $1$ a $< 1,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $50$ a $< 75 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos $0,5$ a $< 1 \times 10^9/L$ o plaquetas $10$ a $< 50 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos $< 1 \times 10^9/L$ o plaquetas $10$ a $< 50 \times 10^9/L$ con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$ o plaquetas $< 10 \times 10^9/L$ o neutropenia febril	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU y 1ª de aflibercept

■ Diarrea:

<b>Grado 2</b> (de 4 a 6 deposiciones/día, o deposiciones nocturnas o pérdida moderada a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
<b>Grado 3</b> (de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia. Pérdidas severas a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU
<b>Grado 4</b> (>10 deposiciones/día, deshidratación)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU
<i>* Si la diarrea grado ≥2 persiste tras 2 semanas sin tratamiento, suspender.</i>	

■ Toxicidad no hematológica:

- Grado 3: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 1ª reducción de dosis de irinotecán y 5-FU.
- Grado 4: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 2ª reducción de dosis de irinotecán y 5-FU.

► Aflibercept

■ Interrumpir definitivamente en caso de:

- Perforación gastrointestinal.
- Desarrollo de fístulas de grado 4.
- Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo o encefalopatía hipertensiva.
- Insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección.
- Desarrollo de proteinuria grado 4.
- Síndrome nefrótico o microangiopatía trombótica.
- Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
- Antes de una cirugía electiva, el tratamiento con aflibercept debe suspenderse temporalmente durante, al menos, 4 semanas
- Hemorragia grado 3-4.
- Heridas por cualquier causa que requieran de intervención médica, ya que, aflibercept puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.

■ Ajuste de dosis por hipertensión no controlada:

	Dosis aflibercept
Hipertensión no controlada	Suspender hasta control
Recurrencia significativa o hipertensión severa a pesar de tratamiento óptimo	Suspender hasta control, reiniciar a 2mg/kg en ciclos posteriores.

■ Ajuste de dosis por proteinuria:

	Dosis aflibercept
Proteinuria ≥ 2 g/24 horas	Suspender hasta proteinuria <2 g/24h.
Recurrencia.	Suspender hasta proteinuria <2 g/24h, reiniciar a 2mg/kg en ciclos posteriores.

## ► Irinotecán

- Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	Dosis irinotecán
<10 mL/min Hemodiálisis	50-66%

- Ajuste de dosis por disfunción hepática\*\*:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
<3 LSN*	o	1,2-1,5 LSN	Considerar reducir dosis 20%
> 3 LSN*	o	>2 LSN	Contraindicado

\* 5 LSN si existen metástasis hepáticas, valorar obstrucción biliar.  
\*\* Se debe realizar screening para Síndrome de Gilbert.

## ► Fluorouracilo

- Ajuste de dosis por disfunción renal: no requiere ajuste de dosis. Considerar reducir la dosis en insuficiencia renal grave ( CrCl <30 mL/min ) por precaución.
- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
5-10 LSN	o	3-4 LSN	50%
> 10 LSN	o	>4 LSN	Omitir

## ► REVISAR:

- Función renal.
- Función hepática.
- Función ventricular izquierda
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Síntomas digestivos y colinérgicos.
- Tensión arterial.
- Proteinuria.
- Genotipo DPYD.
- Control de INR en pacientes en tratamiento con antagonistas de vitamina K

## ADMINISTRACIÓN

## ► Aflibercept

- Perfusión intravenosa durante 60 minutos con filtro de 0,2 micras.
- No debe administrarse como bolo intravenoso, debe diluirse en suero fisiológico o glucosado hasta una concentración en el intervalo de 0,6 mg/ml a 8 mg/ml.
- Fármaco no irritante.

## ► Irinotecán

- Debe administrarse en perfusión intravenosa de 90 minutos, estable en cloruro sódico 0,9% y glucosado 5%.

- Administrar atropina 0,3-1,2 mg SC previo a la administración de irinotecán.
- Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.
- ▶ **Folinato cálcico**
  - Administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos.
  - Puede administrarse en “Y” junto a irinotecán, siendo estable tanto en cloruro sódico 0,9% como glucosado 5%.
  - En el caso de retirar irinotecán, puede administrarse en perfusión de 30 minutos.
- ▶ **Fluorouracilo**
  - Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.
  - Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión elastomérica ambulatoria durante 46-48h.
  - Fármaco irritante de bajo riesgo.
- ▶ Esquema de moderado poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con corticoide y antagonista 5HT3 según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Vacunas atenuadas.
  - Riesgo de toxicidad aditiva de aflibercept con otros fármacos que puedan producir perforación GI (AINEs, corticoides).
  - Metamizol puede incrementar el efecto mielosupresivo de aflibercept (en particular se incrementa el riesgo de agranulocitosis y pancitopenia).
  - La administración conjunta de aflibercept con bisfosfonatos puede incrementar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.
  - Derivados de 5-ASA (sulfasalazina entre otros) pueden incrementar el efecto mielosupresivo de aflibercept
  - Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
  - Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.
  - Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
  - Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.

- Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
- La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán y aflibercept, y el riesgo de agranulocitosis por 5-FU.
- Antagonistas de la vitamina K; 5-FU puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
- Fenitoína; la administración conjunta de 5-FU y fenitoína puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
- Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del 5-FU, mayor riesgo de toxicidad.
- Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos de 5-FU. Se recomienda evitar su administración.
- La brivudina y análogos son potentes inhibidores de DPD, por lo que pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU y por ende de su toxicidad. Se recomienda guardar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de 5-FU y brivudina y análogos.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (loperamida).</li> <li>• Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.</li> </ul>
Deshidratación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar convenientemente.</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si T<sup>a</sup> &gt; 38°</li> </ul>
Infecciones Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Epistaxis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar hacer esfuerzos bruscos como sonarse la nariz, agacharse, inclinar la cabeza hacia abajo o cargar peso. Evitar los ambientes secos.</li> <li>• Presionar durante 5 minutos la parte blanda de la fosa nasal que sangra o colocar un taponamiento con algodón o gasa humedecida con agua oxigenada rebajada a la mitad con suero fisiológico. Si en unos 15 o 20 minutos no cesa, acudir a un centro sanitario.</li> </ul>
Disfonía	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se puede mejorar: hidratando la boca con agua o gelatina, humidificar el cuarto, evitar condimentos excesivos, no elevar el tono y respirar por la nariz</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Limitar el consumo de cafeína.</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol.</li> <li>• Evitar AINEs por el riesgo de sangrado.</li> <li>• Realizar ejercicio suave.</li> <li>• Descansar con frecuencia</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Malestar general, cansancio, dolor de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte con su médico.</li> </ul>
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Riesgo de hemorragias o de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar procedimientos que aumenten el riesgo de hemorragia.</li> <li>• Si va a tener una intervención quirúrgica, interrumpir el tratamiento con bevacizumab 4 semanas antes de la cirugía, no reiniciar hasta 4 semanas después y sólo si la herida está completamente curada.</li> <li>• Revisión dental antes de comenzar este tratamiento. Si va a someterse a un tratamiento dental, informe a su dentista sobre este tratamiento.</li> </ul>
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar los signos de proteinuria para consultar al médico: orina espumosa, ganancia de peso brusca, o hinchazón en cara, piernas o abdomen.</li> <li>• Consulte al médico.</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.

- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosiltransferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico derivados de la administración de irinotecán.
- ▶ Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal extensa (p.ej. >25% de la médula ósea irradiada y en las 6 semanas antes del inicio del tratamiento), tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán; para esta población se puede aplicar un ajuste de la dosis.
- ▶ Extremar la precaución en pacientes con asma (síndrome colinérgico por irinotecán).
- ▶ Precaución en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente: angina no controlada, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva)
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Vigilar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.
- ▶ Vigilar signos de eventos tromboembólicos.
- ▶ Evitar procedimientos que aumenten el riesgo de hemorragia.
- ▶ Si va a tener una intervención quirúrgica, interrumpir el tratamiento con aflibercept 4 semanas antes de la cirugía; reiniciar sólo si la herida está completamente curada.
- ▶ Este medicamento contiene hasta 22 mg de sodio por vial, equivalente al 1,1% de la ingesta máxima diaria 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a irinotecán, a los derivados de la camptotecina, fluorouracilo, aflibercept o a alguno de los excipientes de estos medicamentos.
- ▶ Pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina >4 LSN o transaminasas >10 LSN).
- ▶ Pacientes con déficit total de DPD (puntuación de actividad 0-0.5).
- ▶ Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
- ▶ Obstrucción intestinal.
- ▶ Hipertensión severa no controlada a pesar de tratamiento óptimo.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Explicar síntomas de alarma para detectar la diarrea grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar deshidratación y recibir reposición de líquidos y electrolitos según sea necesario.

- ▶ Educar en la utilización de loperamida para manejar la diarrea asociada con este fármaco.
- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz ultravioleta durante el tratamiento.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Si aparecen signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo: consultar a su médico.

## FÁRMACO

### FOLFIRI-RAMUCIRUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha).
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico en 2ª línea tras progresión a combinación basada en bevacizumab, oxaliplatino y una fluoropirimidina. (*Indicación No Financiada en el SNS a fecha Enero 2024*).

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Ramucirumab 8 mg/kg IV día 1.
  - Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
  - Folinato cálcico 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
  - Fluorouracilo (5-FU) 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, en bolo.
  - Fluorouracilo 2400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 durante 46-48h.  
(Ciclos cada 14 días)
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:** En pacientes con disfunción renal, hepática o mielosupresión la dosis debe reducirse adecuadamente.
  - Modificación de dosis por toxicidad:

Fármaco	Dosis inicial	1ª reducción	2ª reducción	3ª reducción
Ramucirumab	8 mg/kg	6 mg/kg	5 mg/kg	Suspender
Irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU bolo IV	400 mg/m <sup>2</sup>	320 mg/m <sup>2</sup>	240 mg/m <sup>2</sup>	Suspender
5-FU infusión	2400 mg/m <sup>2</sup>	2000 mg/m <sup>2</sup>	1600 mg/m <sup>2</sup>	Suspender

- Toxicidad hematológica:

Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas 50 a <75 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos 0,5 a <1 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas 10 a <50 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos <1 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas 10 a <50 x 10 <sup>9</sup> /L con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU
Neutrófilos <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L o plaquetas <10 x 10 <sup>9</sup> /L o neutropenia febril	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU.

■ Diarrea:

<b>Grado 2</b> (de 4 a 6 deposiciones/día, o deposiciones nocturnas o pérdida moderada a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
<b>Grado 3</b> (de 7 a 9 deposiciones/día o incontinencia. Pérdidas severas a través de la bolsa de colostomía)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción de irinotecán y 5-FU
<b>Grado 4</b> (>10 deposiciones/día, deshidratación)	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción de irinotecán y 5-FU
* Si la diarrea grado ≥2 persiste tras 2 semanas sin tratamiento, suspender.	

■ Toxicidad no hematológica

- Grado 3: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 1ª reducción de dosis de irinotecán y 5-FU.
- Grado 4: retrasar hasta grado 1-2 y considerar 2ª reducción de dosis de irinotecán y 5-FU.

► **Ramucirumab**

■ Interrumpir definitivamente en caso de:

- Perforación gastrointestinal.
- Desarrollo de fístulas de grado 4.
- Hipertensión significativa que no se controla con tratamiento antihipertensivo o encefalopatía hipertensiva.
- Insuficiencia cardíaca y disminución de la fracción de eyección.
- Desarrollo de proteinuria grado 4.
- Síndrome nefrótico o microangiopatía trombótica.
- Acontecimientos tromboembólicos arteriales (de cualquier grado) o venosos (grado 4).
- Hemorragia grado 3-4.

■ Debe suspenderse la administración de ramucirumab cuando existan heridas por cualquier causa que requieran de intervención médica, ya que, puede influir negativamente en el proceso de cicatrización de heridas.

■ Antes de una cirugía electiva, el tratamiento con ramucirumab debe suspenderse temporalmente durante, al menos, 4 semanas.

■ Ajuste de dosis por hipertensión no controlada:

	<b>Dosis Ramucirumab</b>
Hipertensión no controlada	Suspender hasta control
Recurrencia significativa o hipertensión severa a pesar de tratamiento óptimo	Si no se consigue control, suspender definitivamente

● Ajuste de dosis por proteinuria:

	<b>Dosis Ramucirumab</b>
Proteinuria 2-3 g/24 horas	Suspender hasta proteinuria <2 g/24h y reiniciar con 6mg/kg.
Recurrencia.	Suspender hasta proteinuria <2 g/24h, reiniciar con 5mg/kg en ciclos posteriores.
Proteinuria ≥ 3g/24 horas o existe síndrome nefrótico	Suspender definitivamente

## ► Irinotecán

- Ajuste de dosis por disfunción renal:

CrCl	Dosis irinotecán
<10 mL/min Hemodiálisis	50-66%

- Ajuste de dosis por disfunción hepática\*\*:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
<3 LSN*	o	1,2-1,5 LSN	Considerar reducir dosis 20%
>3 LSN*	o	>2 LSN	Contraindicado

\* 5 LSN si existen metástasis hepáticas, valorar obstrucción biliar.  
\*\* Se debe realizar screening para Síndrome de Gilbert.

## ► Fluorouracilo

- Ajuste de dosis por disfunción renal: no requiere ajuste de dosis. Puede valorarse reducir dosis en CrCl <30 mL/min por precaución.
- Ajuste de dosis por disfunción hepática:

GPT/GOT		Bilirrubina total	Dosis
5-10 LSN	o	3-4 LSN	50%
> 10 LSN	o	>4 LSN	Omitir

## ► REVISAR:

- Función renal.
- Función hepática.
- Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Síntomas digestivos y colinérgicos.
- Tensión arterial.
- Proteinuria.
- Genotipo DPYD.
- Control de INR en pacientes en tratamiento con antagonistas de vitamina K.

## ADMINISTRACIÓN

## ► Ramucirumab

- Administrar diluido en solución inyectable de cloruro sódico al 0,9% en perfusión intravenosa durante 60 minutos (a una velocidad máxima de 25mg/min) y con filtro de 0,2 micras. No debe administrarse como bolo intravenoso ni en inyección rápida.
- Antes de la perfusión administrar al paciente un antagonista de histamina H1. Si un paciente presenta reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) de grado 1 o 2, debe recibir medicación previa en todas las perfusiones posteriores. Se debe administrar dexametasona (o equivalente) si un paciente presenta una segunda RRP de Grado 1 o 2; posteriormente, para las siguientes perfusiones, se deben utilizar los siguientes medicamentos o equivalentes: un antagonista de histamina H1 intravenoso, paracetamol y dexametasona.

- Al finalizar la perfusión se debe lavar la vía con solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%).
- ▶ **Irinotecán**
  - Debe administrarse en perfusión intravenosa de 90 minutos, estable en cloruro sódico 0,9% y glucosado 5%.
  - Administrar atropina 0,3-1,2 mg SC previo a la administración de irinotecán.
  - Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.
- ▶ **Folinato cálcico**
  - Administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos.
  - Puede administrarse en "Y" junto a irinotecán, siendo estable tanto en cloruro sódico 0,9% como glucosado 5%.
  - En el caso de retirar irinotecán, puede administrarse en perfusión de 30 minutos.
- ▶ **Fluorouracilo**
  - Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.
  - Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión ambulatoria durante 46-48 h.
  - Fármaco irritante de bajo riesgo.
- ▶ Esquema de moderado poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con corticoide y antagonista 5HT3 según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Vacunas atenuadas.
  - Riesgo de toxicidad aditiva de ramucirumab con otros fármacos que puedan producir perforación GI (AINEs, corticoides).
  - Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
  - Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.
  - Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
  - Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
  - Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
  - La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán, y el riesgo de agranulocitosis por 5-FU.

- Antagonistas de la vitamina K; 5-FU puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
- Fenitoína; la administración conjunta de 5-FU y fenitoína puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
- Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del 5-FU, mayor riesgo de toxicidad.
- Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos de 5-FU. Se recomienda evitar su administración.
- La brivudina y análogos son potentes inhibidores de DPD, por lo que pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU y por ende de su toxicidad. Se recomienda guardar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la administración de 5-FU y brivudina y análogos.

## EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea, dolor abdominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (loperamida).</li> <li>• Evitar comidas con edulcorantes artificiales, café o alcohol.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Si aparece dolor abdominal o presencia de moco o sangre en heces, acudir al médico.</li> </ul>
Deshidratación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar convenientemente.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Alteraciones electrolíticas: hiponatremia, hipopotasemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Epistaxis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar hacer esfuerzos bruscos como sonarse la nariz, agacharse, inclinar la cabeza hacia abajo o cargar peso. Evitar los ambientes secos.</li> <li>• Presionar durante 5 minutos la parte blanda de la fosa nasal que sangra o colocar un taponamiento con algodón o gasa humedecida con agua oxigenada rebajada a la mitad con suero fisiológico. Si en unos 15 o 20 minutos no cesa acudir a un centro sanitario.</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas de pequeña cantidad, pero frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> <li>• Evitar comidas con alto contenido en grasas y fritos.</li> <li>• Limitar el consumo de cafeína.</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación).</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol.</li> <li>• Evitar AINEs por el riesgo de sangrado.</li> <li>• Realizar ejercicio suave.</li> <li>• Descansar con frecuencia</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Malestar general, cefalea, mareo, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte con su médico.</li> </ul>
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> </ul>
Riesgo de hemorragias o de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar procedimientos que aumenten el riesgo de hemorragia.</li> <li>• Si va a tener una intervención quirúrgica, interrumpir el tratamiento con bevacizumab 4 semanas antes de la cirugía, no reiniciar hasta 4 semanas después y sólo si la herida está completamente curada.</li> <li>• Revisión dental antes de comenzar este tratamiento. Si va a someterse a un tratamiento dental, informe a su dentista sobre este tratamiento.</li> </ul>
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son signos de proteinuria: orina espumosa, ganancia de peso brusca, o hinchazón en cara, piernas o abdomen.</li> <li>• Consulte al médico.</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>T^a &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosil transferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico derivados de la administración de irinotecán.
- ▶ Los pacientes que han recibido previamente irradiación pélvica/abdominal extensa (p.ej. >25% de la médula ósea irradiada y en las 6 semanas antes del inicio del tratamiento), tienen un mayor riesgo de mielosupresión después de la administración de irinotecán; para esta población se puede aplicar un ajuste de la dosis.

- ▶ Extremar la precaución en pacientes con asma (síndrome colinérgico por irinotecán).
- ▶ Precaución en pacientes con enfermedad cardíaca subyacente: angina no controlada, arritmias o insuficiencia cardíaca congestiva)
- ▶ Vigilar signos de hipersensibilidad y reacciones infusionales: Si el paciente experimenta una RRP de Grado 1 o 2, la velocidad de perfusión de ramucirumab se debe reducir en un 50% así como en todas las perfusiones posteriores. En caso de RRP de Grado 3 o 4, se debe interrumpir el tratamiento con ramucirumab de forma inmediata y permanente.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Vigilar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.
- ▶ Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias y/o exposición previa a fármacos cardioprotectores (debido al mayor riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva).
- ▶ Evaluar de forma cuidadosa el riesgo de formación de aneurismas y/o de disecciones arterial, especialmente en pacientes con factores de riesgo como la hipertensión o antecedentes de aneurisma.
- ▶ Utilizar con precaución en pacientes con cirrosis hepática grave (Child-Pugh B o C), y ascitis debida a la cirrosis clínicamente significativa.
- ▶ Vigilar signos de eventos tromboembólicos.
- ▶ Evitar procedimientos que aumenten el riesgo de hemorragia.
- ▶ Si va a tener una intervención quirúrgica, interrumpir el tratamiento con ramucirumab 4 semanas antes de la cirugía; reiniciar sólo si la herida está completamente curada.
- ▶ Cada vial de 50 ml contiene aproximadamente 85 mg de sodio. Esto equivale al 4% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con hipersensibilidad a ramucirumab, irinotecán, a los derivados de la camptotecina, fluorouracilo o a alguno de los excipientes.
- ▶ Enfermedad tromboembólica arterial grave.
- ▶ Perforaciones gastrointestinales (ver sección 4.4).
- ▶ Hemorragias graves: hemorragias Grado 3 o 4 según NCI CTCAE. Desarrollo espontáneo de fístulas.
- ▶ Encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal (ver sección 4.4).
- ▶ Pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina >4 LSN o transaminasas >10 LSN).
- ▶ Pacientes con déficit total de DPD (puntuación de actividad 0-0.5).
- ▶ Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
- ▶ Obstrucción intestinal.
- ▶ Hipertensión severa no controlada a pesar de tratamiento óptimo.
- ▶ Mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ En combinación con vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.
- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.

- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Explicar síntomas de alarma para detectar la diarrea grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar deshidratación y recibir reposición de líquidos y electrolitos según sea necesario.
- ▶ Educar en la utilización de loperamida para manejar la diarrea asociada con este fármaco.
- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz ultravioleta durante el tratamiento.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria. (En pacientes con dietas restrictivas en sodio, informar de que cada ciclo contiene aproximadamente 85 mg de sodio, esto equivale al 4% de la ingesta máxima diaria de 2 mg de sodio recomendada por la OMS para un adulto).
- ▶ Si aparecen signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo: consultar a su médico.

## FÁRMACO

### 5-FLUOROURACILO-LEUCOVORIN (DE GRAMONT)

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de cáncer colorrectal metastásico.
  - Tratamiento adyuvante en cáncer de colon y recto.

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Folinato cálcico: 200 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 2 durante 2 horas
- 5 fluorouracilo: 400 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 2, en bolo después del folinato cálcico
- 5 fluorouracilo: 600 mg/m<sup>2</sup> IV días 1 y 2, infusión de 22 horas.  
(Ciclos cada 14 días)

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Si insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Considerar la reducción de dosis sólo en caso de insuficiencia renal grave.
- Si fallo hepático: si bilirrubina >3 LSN: 50% dosis y si bilirrubina >4 LSN: omitir.
- Si neutrófilos < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l o plaquetas < 75 x10<sup>9</sup>/l: Retrasar el tratamiento 1 semana. Repetir hemograma y, si el resultado está dentro de los valores normales, reanudar el tratamiento. Para los pacientes con recuentos bajos recurrentes, considerar una reducción de la dosis del 20% para los ciclos posteriores.
- Si mucositis: Si se desarrollan úlceras bucales, tratarlas adecuadamente y reducir las dosis de 5-Fluorouracilo (bolo e infusión) en un 20% y continuar con la dosis más baja en los ciclos siguientes, a menos que se produzca toxicidad adicional.
- Si diarrea: En caso de diarrea entre ciclos, tratar sintomáticamente. Si la diarrea no se ha resuelto para el siguiente ciclo, retrasar 1 semana. Si la diarrea es un problema a pesar del tratamiento sintomático, o si se requiere más de un retraso, reducir la dosis de 5-Fluorouracilo (bolo e infusión) en un 20%.

### ▶ REVISAR:

- Hemograma.
- Función hepática.
- Función renal.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Folinato de calcio en 250 ml de cloruro de sodio al 0,9% durante 120 minutos.
- ▶ Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.
- ▶ Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión ambulatoria.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Antagonistas de la vitamina K; puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
  - Fenitoína; puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
  - Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
  - Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del Fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.
  - Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq 4$  semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^{\circ} &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>

- ▶ Tras infusiones intravenosas más prolongadas, se producen con mayor frecuencia mucositis, síndrome mano-pie y diarrea.
- ▶ La leucopenia es la toxicidad habitual que limita la dosis tras la administración IV en bolo.

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz ultravioleta durante el tratamiento.

## FÁRMACO:

### 5-FLUOROURACILO-LEUCOVORIN-BEVACIZUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento cáncer colorrectal metastásico

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Bevacizumab: 5 mg/kg día 1
  - Folinato cálcico: 200 mg/m<sup>2</sup> IV día 1
  - 5 fluorouracilo: 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, en bolo después del folinato cálcico
  - 5 fluorouracilo: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, infusión de 46 horas  
(Ciclos cada 14 días)
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
- ▶ **5-Fluorouracilo:**
  - Si insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Considerar la reducción de dosis sólo en caso de insuficiencia renal grave.
  - Si fallo hepático: Si bilirrubina >3 LSN: 50% dosis; si bilirrubina >4 LSN: omitir
  - Si neutrófilos < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l o plaquetas < 75 x10<sup>9</sup>/l: Retrasar el tratamiento 1 semana. Repetir hemograma y, si el resultado está dentro de los valores normales, reanudar el tratamiento. Para los pacientes con recuentos bajos recurrentes, considerar una reducción de la dosis del 20% para los ciclos posteriores.
  - Si mucositis: Si se desarrollan úlceras bucales, tratarlas adecuadamente y reducir las dosis de 5-Fluorouracilo (bolo e infusión) en un 20% y continuar con la dosis más baja en los ciclos siguientes, a menos que se produzca toxicidad adicional.
  - Si diarrea: En caso de diarrea entre ciclos, tratar sintomáticamente. Si la diarrea no se ha resuelto para el siguiente ciclo, retrasar 1 semana. Si la diarrea es un problema a pesar del tratamiento sintomático, o si se requiere más de un retraso, reducir la dosis de 5-Fluorouracilo (bolo e infusión) en un 20%.
- ▶ **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
- ▶ **REVISAR:**
- Hemograma.
  - Función hepática.
  - Función renal.
  - 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. No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso. NO ADMINISTRAR O MEZCLAR bevacizumab con soluciones con GLUCOSA.
- ▶ Folinato de calcio en 250 ml de cloruro de sodio al 0,9% durante 120 minutos.
- ▶ Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.
- ▶ Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión ambulatoria.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - 5-fluorouracilo:
    - BRivudina
    - Antagonistas de la vitamina K; puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
    - Fenitoína; puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
    - Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
    - Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del Fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.
    - Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq 4$  semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.

## EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Estreñimiento	
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Acné	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre.</li> <li>• Puede requerir el uso de corticoides tópicos y/o antibióticos tópicos.</li> <li>• Evitar la luz solar directa y usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30. Utilizar sombrero, mangas largas y pantalones largos para salir en los días soleados.</li> </ul>
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Riesgo de hemorragias o de problemas con la cicatrización de heridas quirúrgicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar procedimientos que aumenten el riesgo de hemorragia.</li> <li>• Si va a tener una intervención quirúrgica, interrumpir el tratamiento con bevacizumab 4 semanas antes de la cirugía, no reiniciar hasta 4 semanas después y sólo si la herida está completamente curada.</li> <li>• Revisión dental antes de comenzar este tratamiento. Si va a someterse a un tratamiento dental, informe a su dentista sobre este tratamiento.</li> </ul>
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Son signos de proteinuria: orina espumosa, ganancia de peso brusca, o hinchazón en cara, piernas o abdomen.</li> <li>• Consulte al médico</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ No usar durante el embarazo ni lactancia. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento (y hasta al menos 6 meses después de interrumpir el tratamiento).
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Riesgo de toxicidad aditiva de bevacizumab con otros fármacos que puedan producir perforación GI (AINEs, corticoides).
- ▶ La administración conjunta de bevacizumab con bisfosfonatos puede incrementar el riesgo de osteonecrosis de mandíbula.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz solar durante el tratamiento.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ Si aparecen signos de sangrado como heces negras, sangre en la orina o hematomas o hemorragias sin traumatismo previo o traumatismo mínimo: consultar a su médico.

## FÁRMACO

### 5-FLUOROURACILO-LEUCOVORIN-CETUXIMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento cáncer colorrectal metastásico con RAS no mutado (wild-type):

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Cetuximab

Cetuximab (dosis de carga)	400 mg /m <sup>2</sup>	iv	Semanal
Cetuximab	250 mg /m <sup>2</sup>	iv	
<b>Dosis alternativa para cetuximab:</b>			
Cetuximab	500 mg /m <sup>2</sup>	iv	Día 1, cada 2 semanas

- Folinato cálcico: 200 mg/m<sup>2</sup> IV día 1
- 5 fluorouracilo: 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, en bolo después del folinato cálcico
- 5 fluorouracilo: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, infusión de 46 horas  
(Ciclos cada 14 días)

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

#### ▶ 5-Fluorouracilo:

- Si insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Considerar la reducción de dosis sólo en caso de insuficiencia renal grave.
- Si fallo hepático: Si bilirrubina >3 LSN: 50% dosis; si bilirrubina >4 LSN: omitir
- Si neutrófilos < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l o plaquetas < 75 x10<sup>9</sup>/l: Retrasar el tratamiento 1 semana. Repetir hemograma y, si el resultado está dentro de los valores normales, reanudar el tratamiento. Para los pacientes con recuentos bajos recurrentes, considerar una reducción de la dosis del 20% para los ciclos posteriores.
- Si mucositis: Si se desarrollan úlceras bucales, tratarlas adecuadamente y reducir las dosis de 5-Fluorouracilo (bolo e infusión) en un 20% y continuar con la dosis más baja en los ciclos siguientes, a menos que se produzca toxicidad adicional.
- Si diarrea: En caso de diarrea entre ciclos, tratar sintomáticamente. Si la diarrea no se ha resuelto para el siguiente ciclo, retrasar 1 semana. Si la diarrea es un problema a pesar del tratamiento sintomático, o si se requiere más de un retraso, reducir la dosis de 5-Fluorouracilo (bolo e infusión) en un 20%.

▶ **Cetuximab:**

## ■ Diarrea:

- Grado 2, se recomienda retrasar el tratamiento hasta toxicidad grado 1 o ninguna y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, sin reducción de dosis; segundo evento, reducir la dosis un 25%; tercer evento, reducir la dosis un 50%; cuarto evento, omitir cetuximab.
- Grado 3-4, se recomienda retrasar el tratamiento hasta toxicidad grado 1 o ninguna y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, reducir la dosis un 50%; segundo evento, omitir cetuximab

## ■ Toxicidad cutánea:

- Si un paciente presenta una reacción cutánea intolerable o grave (grado  $\geq 3$ : rash que afecta a  $> 30\%$  de la superficie corporal con interferencia en las actividades de la vida diaria), el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2 (rash que afecta a 10-30% de la superficie corporal y puede o no asociar síntomas como el prurito o la xerosis).
- Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis. Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (reducción del 25% de la dosis después de la segunda vez, y del 50% después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2. Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o éstas no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se precisa la suspensión del tratamiento con cetuximab de forma permanente.

▶ **REVISAR:**

- Hemograma.
- Función hepática.
- Función renal.
- Bioquímica con electrolitos (potasio, calcio y magnesio).
- Estado mutacional RAS

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ La dosis inicial de cetuximab debe administrarse lentamente y la velocidad de perfusión no debe superar los 5 mg/min. El tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos. Si se tolera la primera dosis, todas las dosis posteriores se administrarán durante 90 minutos. La velocidad de perfusión no debe superar los 10 mg/min. Aunque la información del producto recomienda una velocidad máxima de infusión de 5 mg/min para la dosis de carga y 10 mg/min para las dosis posteriores, en los ensayos clínicos se utilizaron velocidades de 2 horas para la dosis de carga y 60 minutos para las dosis posteriores.
- ▶ Cetuximab debe administrarse antes de la quimioterapia, la cual no debe iniciarse antes de una hora tras la finalización de la infusión de cetuximab.
- ▶ Folinato de calcio en 250 ml de cloruro de sodio al 0,9% durante 120 minutos.  
Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.  
Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión ambulatoria.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Antagonistas de la vitamina K; puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
  - Fenitoína; puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
  - Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
  - Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.
  - Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq$  4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre <math>&gt;</math> 38°C.</li> </ul>

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	• Acudir a urgencias
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
Malestar general, cansancio	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)
Arritmia, bradicardia, taquicardia	• Consulte al médico
Acné	• Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre. • Puede requerir el uso de corticoides tópicos y/o antibióticos tópicos. • Evitar la luz solar directa y usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30. Utilizar sombrero, mangas largas y pantalones largos para salir en los días soleados.
Hipomagnesemia, hipocalcemia	• Seguimiento analítico.
Trastornos oculares, conjuntivitis	• Parpadear frecuentemente; evitar tocarse los ojos. • Consultar a su médico

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Las reacciones cutáneas son muy frecuentes y puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cetuximab. De acuerdo con las guías de práctica clínica, se debe considerar el uso profiláctico de tetraciclinas orales (6-8 semanas) y la aplicación tópica de hidrocortisona crema al 1% con agente hidratante, aunque la prevención con corticosteroides tópicos de forma concomitante es controvertida.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3-4) conocidas a cetuximab.
- ▶ Pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen RAS mutado o en los que el estado mutacional del gen RAS se desconozca.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz ultravioleta durante el tratamiento.
- ▶ El tratamiento y el manejo de las reacciones dermatológicas se debe basar en la gravedad y puede incluir una crema hidratante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y pomada tópica con esteroides (concentración de hidrocortisona no superior al 1%) aplicada en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (por ejemplo, doxiciclina).

- ▶ Se recomienda también que los pacientes que presenten erupciones/toxicidades dermatológicas utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol, ya que la luz solar puede exacerbar las reacciones cutáneas que pueden producirse.
- ▶ Puede recomendarse a los pacientes que se apliquen todas las mañanas crema hidratante y protector solar en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento, y aplicar todas las noches los esteroides tópicos en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento.

## FÁRMACO

### 5-FLUOROURACILO-LEUCOVORIN-PANITUMUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento cáncer colorrectal metastásico con RAS no mutado (wild-type):

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Panitumumab: 6 mg/kg IV día 1
  - Folinato cálcico: 200 mg/m<sup>2</sup> IV día 1
  - 5 fluorouracilo: 400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, en bolo después del folinato cálcico
  - 5 fluorouracilo: 2400 mg/m<sup>2</sup> IV día 1, infusión de 46 horas  
(Ciclos cada 14 días)
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
- ▶ **5- fluorouracilo**
  - Si insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. Considerar la reducción de dosis sólo en caso de insuficiencia renal grave.
  - Si fallo hepático: Bilirrubina > 3 LSN: 50% dosis; Bilirrubina > 4 LSN: omitir
  - Si neutrófilos < 1.5 x 10<sup>9</sup>/l o plaquetas < 75 x10<sup>9</sup>/l: Retrasar el tratamiento 1 semana. Repetir hemograma y, si el resultado está dentro de los valores normales, reanudar el tratamiento. Para los pacientes con recuentos bajos recurrentes, considerar una reducción de la dosis del 20% para los ciclos posteriores.
  - Si mucositis: Si se desarrollan úlceras bucales, tratarlas adecuadamente y reducir las dosis de 5-Fluorouracilo (bolo e infusión) en un 20% y continuar con la dosis más baja en los ciclos siguientes, a menos que se produzca toxicidad adicional.
  - Si diarrea: En caso de diarrea entre ciclos, tratar sintomáticamente. Si la diarrea no se ha resuelto para el siguiente ciclo, retrasar 1 semana. Si la diarrea es un problema a pesar del tratamiento sintomático, o si se requiere más de un retraso, reducir la dosis de 5-Fluorouracilo (bolo e infusión) en un 20%.
- ▶ **Panitumumab**
  - Si toxicidad cutánea: si un paciente presenta una reacción cutánea grado ≥ 3, se recomienda retrasar el tratamiento con panitumumab hasta toxicidad grado ≤ 2 y reducir la dosis para ciclos siguientes según: primer evento, sin reducción de dosis; segundo evento, reducir la dosis un 20-25%; tercer evento,

reducir la dosis un 40-50%; cuarto evento, omitir panitumumab.

► **REVISAR:**

- Hemograma.
- Función hepática.
- Función renal.
- Bioquímica con electrolitos (potasio, calcio y magnesio).
- Estado mutacional RAS

## ADMINISTRACIÓN

- Panitumumab se debe administrar en perfusión intravenosa mediante una bomba de perfusión.
- Antes de la perfusión, panitumumab debe diluirse en una solución inyectable de cloruro de sodio 9 mg/ml (0,9%) hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/ml.
- Panitumumab se debe administrar a través de una vía periférica o un catéter permanente, y utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 micrómetros dispuesto en línea.
- El tiempo de perfusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Si se tolera la primera perfusión, las perfusiones posteriores pueden administrarse de 30 a 60 minutos. Las dosis superiores a 1.000 mg se deben perfundir durante aproximadamente 90 minutos.
- Folinato de calcio en 250 ml de cloruro de sodio al 0,9% durante 120 minutos.  
Inyección en bolo de 5-fluorouracilo durante 10 minutos.  
Infusión de 5FU a través de catéter venoso central y dispositivo de infusión ambulatoria.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

► **INTERACCIONES:**

- Antagonistas de la vitamina K; puede provocar una mayor exposición a los antagonistas de la vitamina K y un mayor riesgo de hemorragia. Ajustar dosis de anticoagulante. Monitorizar INR y signos de sangrado.
- Fenitoína; puede resultar en una mayor exposición a la fenitoína y la toxicidad asociada a la fenitoína.
- Metronidazol, puede disminuir el metabolismo del fluorouracilo, mayor riesgo de toxicidad del fluorouracilo.
- Alopurinol, puede disminuir las concentraciones séricas del metabolito o metabolitos activos del Fluorouracilo. Se recomienda evitar su administración.
- Antivirales análogos de nucleósidos, p. ej. brivudina: afectan a la actividad de la DPD aumentando la concentración plasmática y la toxicidad de 5-fluorouracilo. Debe mantenerse un intervalo  $\geq$  4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina o análogos. En caso de administración accidental de análogos de nucleósidos a pacientes tratados con fluorouracilo, se deben tomar medidas eficaces para reducir la toxicidad del fluorouracilo.

## EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Acné	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre.</li> <li>• Puede requerir el uso de corticoides tópicos y/o antibióticos tópicos.</li> <li>• Evitar la luz solar directa y usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30. Utilizar sombrero, mangas largas y pantalones largos para salir en los días soleados.</li> </ul>
Hipomagnesemia, hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico.</li> </ul>
Trastornos oculares, conjuntivitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parpadear frecuentemente; evitar tocarse los ojos.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD): La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Las reacciones cutáneas son muy frecuentes y puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento con cetuximab. De acuerdo con las guías de práctica clínica, se debe considerar el uso profiláctico de tetraciclinas orales (6-8 semanas) y la aplicación tópica de hidrocortisona crema al 1% con agente hidratante, aunque la prevención con corticosteroides tópicos de forma concomitante es controvertida.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves o que puedan resultar potencialmente mortales al principio activo o a alguno de los excipientes (cloruro de sodio, acetato de sodio trihidrato, ácido acético glacial y agua para preparaciones inyectables).
- ▶ Pacientes con neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar.
- ▶ Pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen RAS mutado o en los que el estado mutacional del gen RAS se desconozca.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Aconseje al paciente que notifique inmediatamente los síntomas de cardiotoxicidad.
- ▶ Recomendar al paciente que evite la exposición a la luz ultravioleta durante el tratamiento.
- ▶ El tratamiento y el manejo de las reacciones dermatológicas se debe basar en la gravedad y puede incluir una crema hidratante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y pomada tópica con esteroides (concentración de hidrocortisona no superior al 1%) aplicada en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (por ejemplo, doxiciclina).
- ▶ Se recomienda también que los pacientes que presenten erupciones/toxicidades dermatológicas utilicen pantallas de protección y sombreros, y que limiten su exposición al sol, ya que la luz solar puede exacerbar las reacciones cutáneas que pueden producirse.
- ▶ Puede recomendarse a los pacientes que se apliquen todas las mañanas crema hidratante y protector solar en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento, y aplicar todas las noches los esteroides tópicos en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento tópicos en la cara, manos, pies, cuello, espalda y pecho durante el tratamiento.

## FÁRMACO

### CETUXIMAB-IRINOTECÁN

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Cetuximab, en combinación con quimioterapia basada en irinotecán, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con gen RAS de tipo nativo que han progresado después de la terapia basada en oxaliplatino e irinotecán.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** Cetuximab\* 500 mg/m<sup>2</sup> e irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable.

\* La dosis recomendada de cetuximab es una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez a la semana o bien 500 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días.

- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**

- Toxicidad hematológica:

RAN (x 10 <sup>9</sup> /L)		Plaquetas (x 10 <sup>9</sup> /L)	Dosis cetuximab	Dosis irinotecán
≥ 1,5	y	≥ 75	500 mg/m <sup>2</sup>	180 mg/m <sup>2</sup>
1,0-1,49	o	50-74	Retrasar hasta que RAN ≥ 1,5 y plaquetas ≥ 75 y tratar a la misma dosis	
0,5-0,99	o	10-49	Retrasar hasta que RAN ≥ 1,5 y plaquetas ≥ 75 y tratar con la misma dosis de cetuximab y reducir irinotecán a 150 mg/m <sup>2</sup>	
<0,5*	o	<10	Retrasar hasta que RAN ≥ 1,5 y plaquetas ≥ 75 y tratar con la misma dosis de cetuximab y reducir irinotecán a 120 mg/m <sup>2</sup>	

RAN: recuento absoluto de neutrófilos

\* Si después de 2 semanas RAN continúan con valor <0,5 suspender irinotecán. Puede continuarse el tratamiento con cetuximab en monoterapia, a criterio del oncólogo, si no hay evidencia de progresión de la enfermedad.

La fiebre o cualquier síntoma de infección debe tratarse lo antes posible y de forma agresiva.

- Diarrea:

Grado	Descripción	Dosis cetuximab	Dosis irinotecán
1 ó 2	Aumento de hasta 6 deposiciones, deposiciones nocturnas o moderado incremento de pérdidas por colostomía	500 mg/m <sup>2</sup>	180 mg/m <sup>2</sup>
3	Aumento de 7-9 deposiciones o incontinencia, malabsorción, grave incremento en pérdidas por colostomía y diarrea con mucha sangre	Retrasar hasta grado ≤2 en 2 semanas y reintroducir cetuximab a 400 mg/m <sup>2</sup> e irinotecán a 150 mg/m <sup>2</sup>	
4	Aumento de 10 o más deposiciones y deshidratación que requiera reposición por vía parenteral	Retrasar hasta grado ≤2 en 2 semanas y reintroducir cetuximab a 300 mg/m <sup>2</sup> e irinotecán a 120 mg/m <sup>2</sup>	

Grado de toxicidad según *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE

\* Si durante más de 2 semanas la diarrea continúa siendo grado >2, suspender irinotecán.

- Modificación por toxicidad dérmica de cetuximab:
  - Si un paciente presenta una reacción cutánea intolerable o grave (grado  $\geq 3$  CTCAE), el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse. El tratamiento se puede reanudar sólo si la reacción remite hasta grado 2.
  - Si la reacción cutánea grave ha ocurrido por primera vez, el tratamiento se puede reanudar sin cambios en la dosis.
  - Si se presentan reacciones cutáneas graves por segunda o tercera vez, debe interrumpirse de nuevo el tratamiento con cetuximab. El tratamiento puede reanudarse a una dosis más baja (200 mg/m<sup>2</sup> después de la segunda vez y 150 mg/m<sup>2</sup> después de la tercera vez) sólo si la reacción ha remitido hasta grado 2.
  - Si aparecen reacciones cutáneas graves por cuarta vez, o éstas no remiten hasta grado 2 durante la interrupción del tratamiento, se debe suspender el tratamiento con cetuximab de forma permanente.
- Toxicidad renal: La excreción renal no es la principal vía de excreción de irinotecán y cetuximab por lo que en principio las reducciones de dosis no serán necesarias. Especial precaución para irinotecán en pacientes con aclaramiento de creatinina  $< 30$  mL/min por riesgo incrementado de toxicidad hematológica (valorar 25% reducción de dosis de irinotecán).
- Toxicidad hepática:
  - Leve: reducir la dosis de irinotecán un 25-50%.
  - Moderada-grave: omitir irinotecán.
  - Síndrome de Gilbert: reducir la dosis de irinotecán un 20%.
- ▶ **REVISAR:**
  - Hemograma.
  - Bioquímica con electrolitos (potasio, calcio y magnesio).
  - Gen RAS de tipo nativo.
  - Función renal y hepática.
  - Síntomas digestivos y colinérgicos.
  - Estado mutacional RAS

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ La dosis inicial de cetuximab debe administrarse lentamente y la velocidad de perfusión no debe superar los 5 mg/min. El tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos. Si se tolera la primera dosis, todas las dosis posteriores se administrarán durante 60 minutos. La velocidad de perfusión no debe superar los 10 mg/min.
- ▶ Aunque la información del producto recomienda una velocidad máxima de infusión de 5 mg/min para la dosis de carga y de 10 mg/min para las dosis posteriores, en los ensayos clínicos se utilizó tiempo de administración en 2 horas para la dosis de carga y en 60 minutos para las dosis posteriores.
- ▶ Antes de la primera perfusión se debe administrar al paciente un antihistamínico y un corticoesteroide al menos 1 hora antes de la administración de cetuximab. Se recomienda esta medicación previa en todas las perfusiones posteriores.

- ▶ La información del producto recomienda un período de observación de una hora después de completar la infusión de cetuximab. Sin embargo, con el uso de medidas profilácticas de rutina, en la práctica clínica la incidencia de reacciones relacionadas con la infusión es muy baja y generalmente ocurre en los primeros 15-30 minutos de la infusión. Cetuximab debe administrarse antes de la quimioterapia, la cual no debe iniciarse antes de una hora tras la finalización de la infusión de cetuximab.
- ▶ Se recomienda administrar irinotecán (irritante) mediante infusión intravenosa en 90 minutos. Administrar premedicación con atropina 0,3 - 1,2 mg por vía subcutánea en caso necesario.
- ▶ Se recomienda utilizar profilaxis antiemética de riesgo moderado de emesis con corticoides y antagonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina 3 según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Cetuximab con agentes quimioterápicos: mayor incidencia de reacciones adversas específicas cuando se usa en combinación. Se recomienda monitorizar de cerca.
  - Irinotecán interacciona con inhibidores potentes de CYP3A4 y de glicoproteína P (amiodarona, aprepitant, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, atazanavir, lapatinib, nilotinib, sorafenib, ciclosporina, claritromicina, eritromicina, telitromicina, zumo de pomelo, etc.). Existe mayor riesgo de toxicidad de irinotecán por una disminución de su aclaramiento. Se recomienda evitar la asociación o vigilar la aparición de toxicidad. Ketoconazol está totalmente contraindicado y debe suspenderse al menos una semana antes de comenzar el tratamiento con irinotecán.
  - Irinotecán interacciona con inductores potentes de CYP3A4 y/o UGT1A1 (rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, apalutamida, dexametasona, hierba de San Juan, etc.). Es probable menor eficacia de irinotecán por un aumento de su aclaramiento. Se recomienda evitar la asociación o monitorizar una posible falta de eficacia del tratamiento con irinotecán. Hierba de San Juan está totalmente contraindicada.
  - Tabaco: menor eficacia de irinotecán debido al aumento del aclaramiento causado por la inducción del CYP3A4 y/o UGT1A1 al fumar. Se recomienda abandonar el hábito tabáquico o monitorizar una posible falta de eficacia del tratamiento con irinotecán si el paciente sigue fumando.

## EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día.</li> </ul>
Diarrea, deshidratación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico.</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente.</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30.</li> </ul>
Acné	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidratar frecuentemente la piel con cremas emolientes sin perfume ni alcohol. No usar preparaciones para el acné de venta libre.</li> <li>• Puede requerir el uso de corticoides tópicos y/o antibióticos tópicos.</li> <li>• Evitar la luz solar directa y usar cremas con protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30. Utilizar sombrero, ropa de manga larga y pantalones largos para salir.</li> </ul>
Crecimiento anormal del cabello o caída irregular, paroniquia (efecto tardío)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizar champú neutro para lavarse el pelo.</li> <li>• Cuando utilice el secador, use aire tibio, nunca muy caliente.</li> <li>• Evitar los traumatismos, la fricción y la presión repetidos sobre las uñas y los lechos ungueales debido a la manicura, las uñas artificiales, las mordeduras de uñas, los pa-drastrós o la eliminación de la cutícula.</li> <li>• Limitar el contacto con detergentes, productos tóxicos para las uñas y el uso de qui-taesmaltes y endurecedores.</li> <li>• Aplicar emolientes tópicos en cutículas y tejidos periungueales todos los días.</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38° C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias.</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho.</li> </ul>
Malestar general, cefalea, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (por ejemplo, caminar 15 minutos al día).</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>
Hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico y reposición en los casos que sea necesario.</li> </ul>
Trastornos oculares, conjuntivitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Parpadear frecuentemente.</li> <li>• Evitar frotarse los ojos.</li> <li>• Consultar al médico.</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Es frecuente que aparezcan reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluyendo reacciones anafilácticas, con resultado de muerte en algunos casos.
- ▶ Las reacciones cutáneas son muy frecuentes y puede ser necesario interrumpir o suspender el tratamiento. De acuerdo con las guías de práctica clínica, se debe considerar el uso profiláctico de tetraciclinas orales (6-8 semanas) y la aplicación tópica de hidrocortisona crema al 1% con agente hidratante, aunque la prevención con corticosteroides tópicos de forma concomitante es controvertida.
- ▶ Los pacientes con Síndrome de Gilbert deben reducir la dosis de irinotecán.

- ▶ Trastornos cardiovasculares. Cuando se prescriba cetuximab, debe tenerse en cuenta el estado cardiovascular y funcional de los pacientes y la administración concomitante de otros medicamentos cardiotóxicos.
- ▶ La diarrea de inicio temprano y otros síntomas colinérgicos como rinitis, hipersalivación, miosis, lagrimeo, diaforesis, rubor y calambres abdominales pueden ocurrir durante o dentro de las 24 horas posteriores a la administración de irinotecán. Los síntomas pueden tratarse con 0,3-0,6 mg de atropina en perfusión intravenosa o subcutánea según sea necesario, hasta una dosis máxima de 1,2 mg (especial precaución con los pacientes  $\geq 65$  años porque tienen mayor riesgo de diarrea temprana).
- ▶ Embarazo y lactancia.
- ▶ Vacunas vivas atenuadas

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Reacciones de hipersensibilidad graves (grado 3-4) conocidas a cetuximab.
- ▶ Pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen RAS mutado o en los que el estado mutacional del gen RAS se desconozca.
- ▶ Enfermedad intestinal inflamatoria crónica y/u obstrucción intestinal.
- ▶ Nivel de bilirrubina  $\geq 3$  veces el valor superior de la normalidad.
- ▶ Insuficiencia grave de la médula ósea.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Instruir al paciente para reconocer los síntomas de una reacción anafiláctica. Se recomienda advertir a los pacientes de la posibilidad de la aparición tardía de estos síntomas y darles instrucciones para que contacten con su médico si presentan síntomas o signos de una reacción relacionada con la perfusión.
- ▶ 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.
- ▶ Cuidados para prevención de toxicidad cutánea por cetuximab y protección con cremas de alto factor de protección solar.
- ▶ Manejo en caso de aparición de diarrea y tratamiento con loperamida 4 mg tras la primera deposición diarreica y dosis siguientes según lo recomendado por su oncólogo (dosis máxima diaria: 16 mg).
- ▶ Medidas anticonceptivas.

## FÁRMACO

### BEVACIZUMAB-TRIFLURIDINA/TIPIRACILO (TAS-102)

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que hayan progresado a dos tratamientos previos y/o bien han sido intolerantes a los mismos. Tratamientos previos deben haber incluido fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y agentes anti-EGFR.  
(Indicación No Financiada en el SNS a fecha Enero 2024)

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Bevacizumab 5 mg/kg días 1 y 15, ciclos de 28 días.
  - Trifluridina/tipiracilo 35 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas, días 1-5 y 8-12 de ciclos de 28 días. Dosis máxima 80 mg/dosis.

Cálculo de dosis inicial en base a la superficie corporal (ASC)

Dosis Inicial	ASC (m2)	Dosis en mg (2 veces al día)	Comprimidos por dosis (2 veces al día)		Dosis total diaria (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
35 mg/m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 - 1,22	40	0	2	80
	1,23 - 1,37	45	3	0	90
	1,38 - 1,52	50	2	1	100
	1,53 - 1,68	55	1	2	110
	1,69 - 1,83	60	0	3	120
	1,84 - 1,98	65	3	1	130
	1,99 - 2,14	70	2	2	140
	2,15 - 2,29	75	1	3	150
≥ 2,30	80	0	4	160	

- ▶ **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 con bevacizumab se interrumpirá definitivamente en caso de:
    - Perforación gastrointestinal.
    - Desarrollo de fístulas de grado 4.

- Heridas por cualquier causa, debido a que el bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización.
  - 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.
- ▶ **Trifluridina y tipiracilo** :se permite hasta un máximo de tres reducciones de dosis, siendo la dosis mínima 20 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.
- Nivel 1 de reducción de dosis: 30 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas.
  - Nivel 2 de reducción de dosis: 25 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas.
  - Nivel 3 de reducción de dosis: 20 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas.
- **Toxicidad hematológica:** si neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9$  /L o plaquetas  $\geq 75 \times 10^9$  /L: no reducción de dosis y/o interrupción del tratamiento.
    - Si neutrófilos  $0,5-1,49 \times 10^9$  /l o plaquetas  $25- 74 \times 10^9$  /l: interrupción del tratamiento hasta recuperación y reiniciar el tratamiento a la misma dosis inicial.
    - Si neutrófilos  $<0,5 \times 10^9$  /l o plaquetas  $< 25 \times 10^9$  /l interrupción del tratamiento hasta recuperación y si éste es superior a una semana, reiniciar con reducción de dosis con respecto al ciclo anterior.
    - Si neutropenia febril: interrupción del tratamiento y reiniciar con un nivel de dosis inferior con respecto a la dosis previa.
  - **Toxicidad no hematológica:** cualquier toxicidad no hematológica de grado 3-4 (excepto para náuseas o vómitos controlados con antieméticos o diarrea grado 3 en respuesta a antidiarreicos) interrupción de tratamiento hasta resolución de la toxicidad a grado 1 o estado inicial y reiniciar con reducción de dosis con respecto a la dosis previa.
  - **Insuficiencia renal:** no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CrCl  $\geq 30$  ml/min).
    - Pacientes con (CrCl  $< 30$  ml/min se recomienda iniciar con dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>. Se permite reducción de dosis a 15 mg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, no se recomienda en pacientes con enfermedad renal terminal (CrCl $<15$  ml/min o que requieran diálisis).
  - **Insuficiencia hepática:** No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa puesto que no hay datos disponibles.
  - No se requiere un ajuste de la dosis inicial en pacientes  $\geq 65$ . Los datos de seguridad y eficacia en pacientes mayores de 75 años son escasos.
- ▶ **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 posterior pueden administrarse en 30 minutos. Es solo compatible con SF. Monitorizar la presión sanguínea durante la administración. NO ADMINISTRAR O MEZCLAR bevacizumab con soluciones con GLUCOSA.
- ▶ Trifluridina/tipiracilo se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua en el transcurso de 1 hora después de la finalización del desayuno y de la cena.
- ▶ Tratamiento de soporte: domperidona 10 mg tres veces al día (cada 8 horas) cuando sea necesario y loperamida 2 mg cápsulas, 4 mg inicialmente, luego 2 mg después de cada deposición (máximo 16 mg en 24 horas).

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Trifluridina es un sustrato para los transportadores de nucleósidos CNT1, ENT1 y ENT2. Por tanto, se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que interactúen con estos transportadores. Tipiracilo hidrocloreto es un sustrato de OCT2 y MATE1, por tanto, la concentración podría aumentar cuando se administre de forma concomitante con inhibidores de OCT2 o MATE1.
  - Se requiere precaución cuando se utilicen medicamentos que sean sustratos de la timidina quinasa humana, por ejemplo, zidovudina puesto que puede dar lugar a una posible reducción de la actividad antiviral.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^a &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizar con tiras reactivas para proteínas en orina</li> </ul>
Hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar signos de sangrado (encías, epistaxis, heces...).</li> <li>• Prevenir cortes y heridas.</li> <li>• Si el sangrado es severo o no para acudir a urgencias.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Contiene lactosa, precaución en pacientes alérgicos o intolerantes.
- ▶ Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras toman trifluridina/tipiracilo y hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen trifluridina/tipiracilo y durante 6 meses después de interrumpir el tratamiento. En la actualidad se desconoce si trifluridina/tipiracilo puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales, y por tanto las mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales deben utilizar también un método anticonceptivo barrera.
- ▶ Los hombres con una pareja en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento.
- ▶ Vigilar tensión arterial y proteinuria.
- ▶ En pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto, el proceso inflamatorio intra-abdominal puede ser un factor de riesgo para perforaciones gastrointestinales, por lo que se debe tener precaución cuando se trate a estos pacientes.

- ▶ Bevacizumab puede influir negativamente en el proceso de cicatrización. o debe iniciarse la terapia al menos durante los 28 días siguientes a una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado completamente.

## CONTRAINDICACIÓN

- ▶ Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ trifluridina/tipiracilo y bevacizumab no se deben utilizar durante el embarazo.
- ▶ Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento.
- ▶ Insuficiencia renal terminal (CrCL inferior a 15 ml/min o que requiere diálisis): no se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.
- ▶ Insuficiencia hepática moderada o grave: no se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave, Grupo C y D, definidos por bilirrubina total  $> 1,5 \times \text{LSN}$ ), ya que se observa una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia de Grado 3 o 4 en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada, aunque esto se basa en datos muy limitados.
- ▶ Cirugía mayor en las 4 semanas anteriores, heridas que requieran cicatrización.
- ▶ Diátesis hemorrágica.
- ▶ Hipertensión no controlada o enfermedad cardiovascular activa incluyendo ICC.
- ▶ Historia reciente de obstrucción intestinal maligna, fístula o perforación gastrointestinal.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.
- ▶ Los comprimidos deben conservarse a temperatura ambiente, fuera del alcance de los niños, alejados de fuentes de calor, luz o humedad.
- ▶ Lavarse las manos después de tomarlos
- ▶ Si se interrumpe su tratamiento devuelva los comprimidos no utilizados al farmacéutico.

## ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado farmacológico.
- ▶ ¿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.

## FÁRMACO

### GEMCITABINA + CAPECITABINA

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**

Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. *(Indicación fuera de ficha técnica)*

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Gemcitabina 900-1000 mg/m<sup>2</sup> día 1
- Capecitabina 800-1000-1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día durante 7 días cada 2 semanas. Duración: 6 ciclos en tratamiento adyuvante o hasta tolerancia o progresión (metastásico).

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Toxicidad hematológica:
  - Gemcitabina

RECuento DE GRANULOCITOS (X 10 <sup>6</sup> /L)	RECuento DE PLAQUETAS (X 10 <sup>6</sup> /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<sup>6</sup>/L durante más de 5 días.
  - Recuento total de granulocitos < 100 x 10<sup>6</sup> /L durante más de 3 días.
  - Neutropenia febril.
  - Plaquetas < 25.000 x 10<sup>6</sup> /l.
  - Retraso del ciclo de más de una semana debido a toxicidad.
  - Tras 1 semana de retraso, la gemcitabina puede dosificarse en función del recuento de granulocitos y plaquetas.
  - Después de 2 ó 3 semanas de retraso, la gemcitabina debe reducirse al 75% en todos los tratamientos posteriores incluso si el recuento de granulocitos y plaquetas se recupera completamente.
  - La dosis de gemcitabina puede volver a aumentarse tras la reducción de la dosis si el recuento de granulocitos y plaquetas se recupera y si es clínicamente apropiado. Si después de la reducción de la dosis, el recuento sanguíneo sigue siendo inadecuado, no reescalar la dosis.

■ Capecitabina

RECuento DE GRANULOCITOS (X 10 <sup>9</sup> /L)	RECuento DE PLAQUETAS (X 10 <sup>9</sup> /L)	1er Evento Dosis	2do Evento Dosis	3er Evento Dosis	4to Evento Dosis
Mayor o igual a 1.5	Mayor o igual a 75	100%	100%	100%	100%
1.0 a menos de 1.5	50 a menos de 75	Retraso* luego 100%	Retraso* luego 75%	Retraso* luego 50%	Interrumpir
0.5 a menos de 1.0	25 a menos de 50	Retraso* luego 75%	Retraso* luego 50%	Interrumpir	Interrumpir
Menos de 0.5	Menos de 25	Interrumpir	Retraso* luego 50%	Interrumpir	Interrumpir

*\*Retraso hasta que recuento de granulocitos sea mayor o igual a 1.5 x 10<sup>9</sup> /L y plaquetas sean mayores o iguales a 75 x 10<sup>9</sup> /L.*

- Neutropenia febril:
  - Tras un episodio de neutropenia febril, se debe ajustar tanto la dosis de gemcitabina como la de capecitabina:
  - No administrar hasta la recuperación y continuar con el 75% de la dosis completa. Si el paciente ya tiene una reducción del 75%, debe reducirse al 50%.
- Toxicidad no hematológica: severa (Grado 3 ó 4), excepto náuseas/vómitos, se debe aplazar o reducir el tratamiento con gemcitabina.
- Reacción cutánea mano-pie (capecitabina): Si se interrumpe el tratamiento debido a toxicidad, no recuperar las dosis omitidas cuando se reanude el tratamiento.

Grado	Reacción de la piel en manos y pies	1er Evento Dosis	2do Evento Dosis	3er Evento Dosis	4to Evento Dosis
1	Cambios en la piel (por ejemplo, entumecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, enrojecimiento) con malestar que no interfiere con las actividades normales	100%	100%	100%	100%
2	Cambios en la piel (por ejemplo, enrojecimiento, hinchazón) con dolor que afecta las actividades diarias	Retraso* luego 100%	Retraso* luego 75%	Retraso* luego 50%	Interrumpir
3	Cambios severos en la piel (por ejemplo, descamación húmeda, ulceración, formación de ampollas) con dolor, causando un malestar severo e incapacidad para trabajar o realizar actividades diarias	Retraso* luego 75%	Interrumpir o Retraso* luego 50%	Interrumpir	Interrumpir

*\*Detener el tratamiento inmediatamente y retrasarlo hasta que se resuelva a grado 0-1.*

■ Toxicidad renal:

Aclareamiento de creatinina (mL/min)	Dosis
Mayor que 50	100%
30 a 50	75%
Menor que 30	0%

- Toxicidad hepática:
  - Si la bilirrubina es mayor que 27 µmol/L, iniciar el tratamiento con gemcitabina a 800 mg/m<sup>2</sup>.
  - Si la bilirrubina es mayor que 3 veces el límite superior normal (LSN) o ALT/AST es mayor que 2.5 veces el LSN, omitir la capecitabina hasta que la función hepática se recupere.

▶ **REVISAR:**

- Función hematopoyética (número de leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Función renal.
- Función hepática.
- Deficiencia de DPD (ver monografía de capecitabina o 5-FU).
- Presencia de acontecimientos cardiovasculares.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Diluir la dosis de gemcitabina en sodio cloruro 0,9% y administrar en perfusión intravenosa de 30 minutos.
- ▶ Gemcitabina presenta bajo poder emetógeno: utilizar antiemético o corticoides según protocolo local.
- ▶ Los comprimidos de capecitabina se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

▶ **INTERACCIONES:**■ **Gemcitabina:**

- Radioterapia concurrente (simultánea o = 7 días de diferencia): aumento de toxicidad (mucositis severa, esofagitis y neumonitis) con administración concomitante de gemcitabina 1000 mg/m<sup>2</sup>.
- 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.
- Gemcitabina-Warfarina: aumenta el riesgo de sangrado.
- Algunas formulaciones de Gemcitabina pueden contener alcohol a elevadas dosis como excipiente.

■ **Capecitabina:**

- Brivudina: Contraindicado su uso, puede ser mortal. Esperar al menos 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el inicio de capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 h después de la última dosis de capecitabina.
- Alopurinol: Evitar el uso concomitante (puede disminuir la eficacia del 5-FU)
- Anticoagulantes derivados de cumarina: Monitorizar estrechamente la respuesta anticoagulante y ajustar convenientemente la dosis del mismo del fármaco.
- Sustratos del citocromo P-450 2C9. Con fenitoína se debe monitorizar regularmente a los pacientes para detectar un posible aumento de concentraciones plasmáticas de fenitoína. Con sulfonilureas puede verse aumentada la exposición al antidiabético y el riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario ajustar la dosis.
- Ácido fólico/ácido fólico: La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia en el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup>/día, siendo de 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día cuando se combina con ácido fólico. Puede haber un aumento importante de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico (precaución con los suplementos multivitamínicos).

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>Hidratar convenientemente</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>Control de la tensión frecuente.</li> <li>Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>Consultar a su médico</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>Cuidar la piel y la boca.</li> <li>Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acudir a urgencias</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consulte al médico</li> </ul>
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seguimiento analítico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acuda al médico si <math>t^a &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>

## PRECAUCIONES

- Gemcitabina: La prolongación del tiempo de perfusión y el aumento de la frecuencia de administración aumentan la toxicidad.
- Insuficiencia de la médula ósea.

- ▶ Pacientes con metástasis hepática concurrente o con historia clínica preexistente de hepatitis, alcoholismo o cirrosis hepática puede producir una exacerbación del fallo hepático subyacente.
- ▶ Pacientes con historia clínica de eventos cardiovasculares.
- ▶ Existen presentaciones comerciales de gemcitabina que 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.
- ▶ Capecitabina: Contiene lactosa, precaución en pacientes alérgicos o intolerantes.

## 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.
- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación oral durante el tratamiento con capecitabina. Es importante también que mantenga hidratada la mucosa oral y mantenga una buena higiene bucal para prevenir la aparición de mucositis.
- ▶ Informar a los pacientes de la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de aparición de toxicidad moderada o grave.
- ▶ En caso de diarrea puede tomar loperamida. Si presenta >6 deposiciones al día o son menos, pero acompañadas de otros síntomas como retortijones, fiebre o malestar general importante debe ponerse en contacto con un médico.
- ▶ Es importante evitar la luz solar, especialmente en las horas centrales del día. Es recomendable usar un factor de protección alto. Para evitar toxicidad cutánea, hidrate la piel a diario y use zapato cómodo que no le comprima el pie.
- ▶ Fertilidad: Se aconseja tanto a mujeres como a hombres que no tengan hijos durante el tratamiento ni durante los 6 meses siguientes al tratamiento.
- ▶ 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 (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.

## FÁRMACO

### RALTITREXED-OXALIPLATINO

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento paliativo del cáncer colorrectal avanzado cuando la terapia de 5FU+LV es inaceptable o inapropiada para el paciente (defecto de DPD o cardiopatía isquémica).
  - Tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal ganglionar positivo cuando la terapia de 5FU+LV o capecitabina es inaceptable o inapropiada para el paciente. *(Indicación fuera de ficha técnica)*

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** La dosis debe calcularse en función del área de superficie corporal.
  - La dosis recomendada de raltitrexed es de 3 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días.
  - La dosis recomendada de oxaliplatino es de 130 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Toxicidad neurológica:

Niveles de dosis para toxicidad neurológica:

Agente	Nivel de Dosis 0 (Dosis Inicial)	Nivel de Dosis de Neurotoxicidad -1N	Nivel de Dosis de Neurotoxicidad -2N	Nivel de Dosis de Neurotoxicidad -3N
oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	65 mg/m <sup>2</sup>	Suspender terapia

Grado	Duración		Persistencia
	de 1 a 7 días	más de 7 días	
1	Mantener nivel de dosis	Mantener nivel de dosis	Mantener nivel de dosis
2	Mantener nivel de dosis	Mantener nivel de dosis	Disminuir un nivel de dosis
3	Disminuir un nivel de dosis	Disminuir un nivel de dosis	Suspender tratamiento
4	Suspender tratamiento	Suspender tratamiento	Suspender tratamiento
Disestesias faringo-laríngeas	Aumentar duración de infusión a 6 horas		

La neuropatía puede ser parcial o totalmente reversible después de interrumpir la terapia; en los pacientes que se recuperan bien de una neuropatía grado 3 (no de grado 4) puede considerarse de nuevo el tratamiento con Oxaliplatino, comenzando con una dosis con un nivel inferior al que recibían cuando se desarrolló la neuropatía.

- Toxicidad hematológica:

Niveles de dosis para toxicidad no neurológica:

Agente	Nivel de Dosis 0 (Dosis Inicial)	Nivel de Dosis -1N	Nivel de Dosis -2N	Nivel de Dosis -3N
oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	85 mg/m <sup>2</sup>	Suspender terapia

**Antes de un ciclo (Día 1):**

Si el recuento de neutrófilos es < 1.5 o plaquetas < 100 en el Día 1 del ciclo, se debe suspender el tratamiento y realizar análisis semanalmente, un máximo de 2 veces.

Si el recuento de neutrófilos es ≥ a 1.5 o plaquetas son ≥ a 100 dentro de las 2 semanas, continuar con el tratamiento en el nivel de dosis indicado junto al resultado más bajo de la(s) semana(s) retrasada(s).

Si el recuento de neutrófilos sigue siendo < 1.5 o plaquetas < 100 después de 2 semanas, suspender el tratamiento.

**Dosis para ciclos posteriores:**

RECuento DE NEutrÓFILOS	OXALIPLATINO	RALTITREXED
Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos 0,5 a <1 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1 <sup>a</sup> reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 75%
Neutrófilos <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2 <sup>a</sup> reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 50%

RECuento DE PLAQUETAS	OXALIPLATINO	RALTITREXED
plaquetas 50 a <100 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 75%
plaquetas 25 a <50 x 10 <sup>9</sup> /L con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1 <sup>a</sup> reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 50%
plaquetas <25 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2 <sup>a</sup> reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 50%

- Otras toxicidades:

Niveles de dosis para otras toxicidades, diarrea, estomatitis:

Agente	Nivel de Dosis 0 (Dosis Inicial)	Nivel de Dosis -1N	Nivel de Dosis -2N	Nivel de Dosis -3N
oxaliplatino	130 mg/m <sup>2</sup>	100 mg/m <sup>2</sup>	85 mg/m <sup>2</sup>	Suspender terapia

**Antes de un ciclo (Día 1):**

Si la diarrea o estomatitis es ≥ a grado 2 en el Día 1 de cualquier ciclo, suspenda el tratamiento. Realizar análisis semanalmente, un máximo de 2 veces.

Si la diarrea o estomatitis es < a grado 2 dentro de las 2 semanas, continuar con el tratamiento en el nivel de dosis indicado junto al resultado más bajo en función del grado experimentado.

Si la diarrea o estomatitis sigue siendo ≥ a grado 2 después de 2 semanas, suspenda el tratamiento.

**Dosis para ciclos posteriores:**

Grado	oxaliplatino	raltitrexed
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego mantener el nivel de dosis	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego reanudar al 75%
3	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego mantener el nivel de dosis	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego reanudar al 50%
4	Discontinuar ya que se suspende el raltitrexed	Discontinuar uso posterior

- Toxicidad renal:
  - ClCr 55-65 ml/min (Cockcroft-Gault): reducir la dosis de raltitrexed un 25% (continuar con intervalo de dosificación cada 4 semanas).
  - ClCr 25-54 ml/min (Cockcroft-Gault): reducir la dosis de raltitrexed un 50% (continuar con intervalo de dosificación cada 4 semanas).
  - ClCr <25 ml/min (Cockcroft-Gault): discontinuar raltitrexed y reducir oxaliplatino un 50%.

**▶ REVISAR:**

- Hemograma
- Síntomas de toxicidad neurológicas: parestesias, disestesias.
- Síntomas digestivos y colinérgicos.

**ADMINISTRACIÓN**

- ▶ Raltitrexed se administra por vía intravenosa. Se recomienda que la perfusión se administre durante un período de 15 minutos en 50 a 250 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa (dextrosa) 50mg/ml (5%). No se debe mezclar el medicamento con otros en el mismo recipiente de perfusión.
- ▶ Oxaliplatino se administra mediante infusión intravenosa central o periférica.
- ▶ Previo a la administración debe diluirse en 250 a 500 ml de solución de glucosa (dextrosa) 50mg/ml (5%) a concentración no inferior a 0,2 mg/ml.
- ▶ El tiempo de infusión es de 2 a 6 horas. En pacientes que sufran disestesia laringofaríngea aguda administrar las próximas dosis en 6 horas.
- ▶ No requiere hiperhidratación.
- ▶ En caso de extravasación, la administración debe interrumpirse inmediatamente.

**MEDICACIÓN CONCOMITANTE**

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

**▶ INTERACCIONES:**

- Raltitrexed:
  - Leucovorina (ácido folínico), ácido fólico o preparaciones vitamínicas que los contenga, no deben administrarse inmediatamente antes o durante el tratamiento con raltitrexed, ya que, pueden interferir con su acción.

- Oxaliplatino:
  - Con medicamentos conocidos por causar prolongación del intervalo QT. En caso de combinación de dichos medicamentos el intervalo QT se debe monitorizar estrechamente.
  - Precaución cuando se administra junto con otros medicamentos con riesgo de producir rabdomiólisis.

## EFECTOS ADVERSOS

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
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
Malestar general, cansancio	• No conducir o manejar maquinaria. • Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)
Reacciones de hipersensibilidad	• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Artralgia, mialgias	• Puede mejorar con la administración de paracetamol
Alteración de la función renal y/o hepática	• Seguimiento analítico
Pirexia, Fiebre	• Acuda al médico si $t^a > 38^{\circ}$

## PRECAUCIONES

- ▶ Si radioterapia previa depresión médula ósea
- ▶ Pacientes edad avanzada
- ▶ Insuficiencia renal y hepática
- ▶ Hipersensibilidad y alergia
- ▶ Extravasación
- ▶ Toxicidad neurológica
- ▶ Síndrome leucoencefalopatía
- ▶ Monitorizar intervalo QT
- ▶ Si administración de medicamentos que causen rabdomiólisis
- ▶ Embarazo y lactancia

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ 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.
- ▶ Debe mantener una adecuada hidratación antes, durante el tiempo que esté en tratamiento.
- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^{\circ}$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.

## FÁRMACO

### RALTITREXED-IRINOTECÁN

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento paliativo del cáncer colorrectal avanzado cuando la terapia de 5FU+LV es inaceptable o inapropiada para el paciente (como defecto de DPD).

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** La dosis debe calcularse en función del área de superficie corporal.
  - La dosis recomendada de raltitrexed es de 3 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días.
  - La dosis recomendada de irinotecán es de 180 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días.

- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**

- Toxicidad hematológica:

Agente	Nivel de Dosis 0 (Dosis Inicial)	Nivel de Dosis -1N	Nivel de Dosis -2N
irinotecán	180 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	120 mg/m <sup>2</sup>

Niveles de dosis para toxicidad:

**Antes de un ciclo (Día 1):**

Si el recuento de neutrófilos es < 1.5 o plaquetas < 75 en el Día 1 del ciclo, se debe suspender el tratamiento y realizar análisis semanalmente, un máximo de 2 veces.

Si el recuento de neutrófilos es ≥ a 1.5 o plaquetas son ≥ a 75 dentro de las 2 semanas, continuar con el tratamiento en el nivel de dosis indicado junto al resultado más bajo de la(s) semana(s) retrasada(s).

Si el recuento de neutrófilos sigue siendo < 1.5 o plaquetas < 75 después de 2 semanas, suspender el tratamiento.

**Dosis para ciclos posteriores:**

RECUESTO DE NEUTRÓFILOS	IRINOTECÁN	RALTITREXED
Neutrófilos 1 a <1,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis	Reducir dosis al 75%
Neutrófilos 0,5 a <1 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1 <sup>a</sup> reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 75%
Neutrófilos <0,5 x 10 <sup>9</sup> /L	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2 <sup>a</sup> reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 50%

RECuento de PLAQUETAS	OXALIPLATINO	RALTITREXED
plaquetas 75 a $<100 \times 10^9/L$	Mantener la misma dosis	Reducir dosis al 75%
plaquetas 50 a $<75 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 75%
plaquetas 25 a $<50 \times 10^9/L$ con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 50%
plaquetas 10 a $<25 \times 10^9/L$ con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar reducción al 50%
plaquetas $<10 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 2ª reducción	

- Toxicidad no hematológica (diarrea, estomatitis):

#### Antes de un ciclo (Día 1):

Si la diarrea o estomatitis es  $\geq$  a grado 2 en el Día 1 de cualquier ciclo, suspenda el tratamiento. Realizar análisis semanalmente, un máximo de 2 veces.

Si la diarrea o estomatitis es  $<$  a grado 2 dentro de las 2 semanas, continuar con el tratamiento en el nivel de dosis indicado junto al resultado más bajo en función del grado experimentado.

Si la diarrea o estomatitis sigue siendo  $\geq$  a grado 2 después de 2 semanas, suspenda el tratamiento.

#### Dosis para ciclos posteriores si diarrea:

GRADO	IRINOTECÁN	RALTITREXED
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego mantener el nivel de dosis	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego reanudar al 75%
3	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego reducir un nivel de dosis	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego reanudar al 50%
4	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego reducir dos niveles de dosis	Discontinuar uso posterior

#### Dosis para ciclos posteriores si estomatitis:

GRADO	IRINOTECÁN	RALTITREXED
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	Mantener el nivel de dosis	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego reanudar al 75%
3	Mantener el nivel de dosis	Retrasar hasta que se resuelva la toxicidad y luego reanudar al 50%
4	Mantener el nivel de dosis	Discontinuar uso posterior

- Toxicidad renal:

- ClCr 55-65 ml/min (Cockcroft-Gault): reducir la dosis de raltitrexed un 25% (continuar con intervalo de dosificación cada 4 semanas).
- ClCr 25-54 ml/min (Cockcroft-Gault): reducir la dosis de raltitrexed un 50% y reducir la dosis de irinotecán un 25% (continuar con intervalo de dosificación cada 4 semanas).
- ClCr  $<25$  ml/min (Cockcroft-Gault): discontinuar raltitrexed y reducir la dosis de irinotecán un 50%.

- Toxicidad hepática:
  - Leve: reducir la dosis de irinotecán un 25-50%.
  - Moderada-grave: omitir irinotecán.
  - Síndrome de Gilbert: reducir la dosis de irinotecán un 20%.
- ▶ **REVISAR:**
  - Función renal.
  - Función hepática.
  - Función hematopoyética (número de eritrocitos, leucocitos, plaquetas y granulocitos).
  - Síntomas digestivos y colinérgicos.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Raltitrexed se administra por vía intravenosa. Se recomienda que la perfusión se administre durante un período de 15 minutos en 50 a 250 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa (dextrosa) 50mg/ml (5%). No se debe mezclar el medicamento con otros en el mismo recipiente de perfusión.
- ▶ Irinotecán se administra en perfusión intravenosa. Se recomienda que la perfusión se administre durante un período de 90 minutos en 250 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o solución de glucosa (dextrosa) 50mg/ml (5%).
- ▶ Administrar atropina 0,3-1,2 mg SC previo a la administración de irinotecán.
- ▶ Irinotecán es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.
- ▶ Irinotecán es un fármaco de moderado poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con corticoide y antagonista 5HT3 según protocolo local.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - **Raltitrexed:**
    - Leucovorina (ácido folínico), ácido fólico o preparaciones vitamínicas que los contenga, no deben administrarse inmediatamente antes o durante el tratamiento con raltitrexed, ya que pueden interferir con su acción.
  - **Irinotecán:**
    - Vacunas atenuadas.
    - Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
    - Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.
    - Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.

- Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
- Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).
- La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán.

## EFFECTOS ADVERSOS

EFFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, espray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si t<sup>a</sup> &gt; 38°</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Si radioterapia previa depresión médula ósea
- ▶ Pacientes edad avanzada
- ▶ Insuficiencia renal y hepática (Hiperbilirubinemia)
- ▶ Hipersensibilidad y alergia
- ▶ Extravasación
- ▶ Riesgo de síndrome colinérgico
- ▶ Síndrome leucoencefalopatía
- ▶ Monitorizar intervalo QT
- ▶ Si administración de medicamentos que causen rabdomiólisis
- ▶ Embarazo y lactancia
- ▶ Hipersensibilidad a irinotecan o derivados
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert.

## CONTRAINDICACIONES

- ▶ Pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica, u obstrucción intestinal.
- ▶ Pacientes con mielosupresión severa o tumores sangrantes.
- ▶ Pacientes con infección concurrente grave o no controlada.
- ▶ Vacunas atenuadas, incluida la vacuna de la fiebre amarilla.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias en los resultados y tolerancia.
- ▶ 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.
- ▶ Debe mantener una adecuada hidratación antes, durante el tiempo que esté en tratamiento.
- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Explicar síntomas de alarma para detectar la diarrea grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar deshidratación y recibir reposición de líquidos y electrolitos según sea necesario.
- ▶ Educar en la utilización de loperamida para manejar la diarrea asociada con irinotecán.

## FÁRMACO

### IRINOTECÁN-CAPECITABINA

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No (Fecha)
- ▶ Radioterapia: Si/No (Fecha)
- ▶ **Indicación:**
  - Cáncer colorrectal localmente avanzado o metastásico en pacientes en los que el tratamiento con irinotecán y fluorouracilo en infusión (FOLFIRI) no se considera adecuado (ECOG 2).
  - Adenocarcinoma colorrectal localmente avanzado, recidivante o metastásico, no candidato a cirugía o radioterapia, que no ha recibido quimioterapia previa en fase avanzada, o inmunoterapia previa si adenocarcinoma colorrectal metastásico deficiente en MMR, o después de quimioterapia combinada previa con oxaliplatino, o después de tratamiento de primera línea con capecitabina o fluorouracilo en monoterapia como consecuencia de fragilidad, pero que se encuentra lo suficientemente bien como para recibir quimioterapia combinada, o ha progresado con el tratamiento de primera línea con capecitabina o fluorouracilo como agente único y se requiera tratamiento con quimioterapia combinada como intensificación de tratamiento.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:** La dosis debe calcularse en función del área de superficie corporal.
  - La dosis recomendada de irinotecán es de 200-240 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días.
  - La dosis recomendada de capecitabina es de 800-1000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 horas por 14 días cada 21 día.
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**

Niveles de dosis para toxicidades

	Nivel de dosis +1	Nivel de dosis 0 (Dosis inicial)	Nivel de dosis -1	Nivel de dosis -2
IRINOTECÁN	240 mg/m <sup>2</sup>	200 mg/m <sup>2</sup>	150 mg/m <sup>2</sup>	Discontinuar la terapia
CAPECITABINA	1000 mg/m <sup>2</sup>	800 mg/m <sup>2</sup>	500 mg/m <sup>2</sup>	Discontinuar la terapia

*Si no hay toxicidad significativa en ciclo 1, los pacientes pueden tratarse con el nivel de dosis +1 en ciclos posteriores.*

- Toxicidad hematológica:

#### **Antes de un ciclo (Día 1):**

Si el recuento de neutrófilos es < 1.5 o plaquetas < 75 en el Día 1 del ciclo, se debe suspender el tratamiento y realizar análisis semanalmente, un máximo de 2 veces.

Si el recuento de neutrófilos es ≥ a 1.5 o plaquetas son ≥ a 75 dentro de las 2 semanas, continuar con el tratamiento en el nivel de dosis indicado junto al resultado más bajo de la(s) semana(s) retrasada(s).

Si el recuento de neutrófilos sigue siendo < 1.5 o plaquetas < 75 después de 2 semanas, suspender el tratamiento.

**Dosis para ciclos posteriores:**

RECuento de neutrófilos	IRINOTECÁN	CAPECITABINA
Neutrófilos 1 a $<1,5 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Neutrófilos 0,5 a $<1 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción
Neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar discontinuar la terapia	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar discontinuar la terapia

RECuento de plaquetas	IRINOTECÁN	CAPECITABINA
Plaquetas 50 a $<75 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis	Retrasar el tratamiento hasta recuperación y reiniciar a la misma dosis
Plaquetas 10 a $<50 \times 10^9/L$ con dosis previamente reducida	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar 1ª reducción
Plaquetas $<10 \times 10^9/L$	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar discontinuar la terapia	Retrasar el tratamiento y tras recuperación, considerar discontinuar la terapia

- Toxicidad no hematológica (diarrea, estomatitis):

**Antes de un ciclo (Día 1):**

Si la diarrea o estomatitis es  $\geq$  a grado 2 en el Día 1 de cualquier ciclo, suspenda el tratamiento. Realizar análisis semanalmente, un máximo de 2 veces.

Si la diarrea o estomatitis es  $<$  a grado 2 dentro de las 2 semanas, continuar con el tratamiento en el nivel de dosis indicado junto al resultado más bajo en función del grado experimentado.

Si la diarrea o estomatitis sigue siendo  $\geq$  a grado 2 después de 2 semanas, suspenda el tratamiento.

**Dosis para ciclos posteriores si diarrea:**

GRADO	IRINOTECÁN	CAPECITABINA
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3	Reducir un nivel de dosis	Reducir un nivel de dosis
4	Reducir dos niveles de dosis	Reducir dos niveles de dosis

**Dosis para ciclos posteriores si estomatitis:**

GRADO	IRINOTECÁN	CAPECITABINA
1	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
2	Mantener el nivel de dosis	Mantener el nivel de dosis
3	Mantener el nivel de dosis	Reducir un nivel de dosis
4	Mantener el nivel de dosis	Reducir dos niveles de dosis

- Toxicidad renal:
  - ClCr 30-50 ml/min: reducir la dosis de irinotecán un 25% y mantener capecitabina a la misma dosis (no es necesario reducir la dosis para una dosis inicial de 1000 mg/m<sup>2</sup>).
  - ClCr  $<$  30 ml/min: reducir la dosis de irinotecán un 50% y suspender capecitabina.

- Toxicidad hepática:
  - Leve: reducir la dosis de irinotecán un 25-50%.
  - Moderada-grave: omitir irinotecán y capecitabina.
  - Síndrome de Gilbert: reducir la dosis de irinotecán un 20%.

▶ **REVISAR:**

- Función hematopoyética (número de leucocitos, plaquetas y granulocitos).
- Función renal.
- Función hepática.
- Deficiencia de DPYD
- Síntomas digestivos y colinérgicos.
- Presencia de acontecimientos cardiovasculares.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ Irinotecán se administra en perfusión intravenosa de 90 minutos, estable en cloruro sódico 0,9% y glucosado 5%.
- ▶ Administrar atropina 0,3-1,2 mg SC previo a la administración de irinotecán.
- ▶ Es un fármaco con poder irritante de bajo riesgo.
- ▶ Fármaco de moderado poder emetógeno. Es recomendable utilizar profilaxis antiemética con corticoide y antagonista 5HT3 según protocolo local.
- ▶ Los comprimidos de capecitabina se deben ingerir enteros con agua dentro de los 30 minutos siguientes a una comida.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - **Irinotecán:**
    - Anticonvulsivantes inductores de CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) pueden provocar una reducción de la exposición al metabolito activo de irinotecán (SN-38) y, por tanto, de su eficacia. Evitar asociación siempre que sea posible, puede requerir ajustar la dosis de irinotecán si no se puede evitar.
    - Hipérico o hierba de San Juan actúa como inductor de CYP3A4 disminuyendo los niveles de SN-38. Evitar la asociación.
    - Antifúngicos azólicos (itraconazol, ketoconazol) como inhibidores potentes de CYP3A4, producen aumento de la concentración plasmática de SN-38, aumentando el riesgo de toxicidad. Se recomienda evitar la asociación.
    - Lopinavir-ritonavir e inhibidores de la proteasa (IP) como inhibidores potentes de CYP3A4 e inhibidores de UGT1A1 producen un aumento de exposición a SN-38. También se recomienda evitar la asociación entre IP e irinotecán.
    - Evitar asociación con bloqueantes neuromusculares (pancuronio, rocuronio, suxametonio).

- La clozapina puede incrementar el riesgo y la gravedad de la toxicidad hematológica de irinotecán.
- Vacunas atenuadas.
- **Capecitabina:**
  - Capecitabina-Brivudina: Contraindicado su uso, puede ser mortal. Esperar al menos 4 semanas entre el final de tratamiento con brivudina y el inicio de capecitabina. El tratamiento con brivudina puede ser iniciado 24 h después de la última dosis de capecitabina.
  - Capecitabina-Alopurinol: Evitar el uso concomitante (puede disminuir la eficacia del 5-FU)
  - Capecitabina-Anticoagulantes derivados de cumarina: Monitorizar estrechamente la respuesta anticoagulante y ajustar convenientemente la dosis del mismo del fármaco.
  - Sustratos del citocromo P-450 2C9. Con fenitoína se debe monitorizar regularmente a los pacientes para detectar un posible aumento de concentraciones plasmáticas de fenitoína. Con sulfonilureas puede verse aumentada la exposición al antidiabético y el riesgo de hipoglucemia, pudiendo ser necesario ajustar la dosis.
  - Capecitabina-Ácido folínico/ácido fólico: La dosis máxima tolerada de capecitabina en monoterapia en el régimen intermitente es de 3.000 mg/m<sup>2</sup>/día, siendo de 2.000 mg/m<sup>2</sup>/día cuando se combina con ácido folínico. Puede haber un aumento importante de la toxicidad cuando se pasa de 5-FU/LV a un régimen de capecitabina. Esto también puede ser relevante con los suplementos de ácido fólico (precaución con los suplementos multivitamínicos).

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Vómitos o diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar anti-diarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia, cambio en los sabores	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico o farmacéutico</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.</li> </ul>
Hiponatremia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si t<sup>a</sup> &gt; 38°</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Riesgo elevado de sufrir toxicidad grado 3-4 en pacientes con elevación de bilirrubina.
- ▶ Valorar reducir la dosis inicial de irinotecán en pacientes con Síndrome de Gilbert por el déficit de uridina difosfato glucuronosiltransferasa, involucrada en la metabolización de SN-38.
- ▶ Riesgo de sufrir diarrea y síndrome colinérgico.
- ▶ Pacientes con historia clínica de eventos cardiovasculares.
- ▶ Capecitabina: Contiene lactosa, precaución en pacientes alérgicos o intolerantes.

## 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.

- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación oral durante el tratamiento. Es importante también que mantenga hidratada la mucosa oral y mantenga una buena higiene bucal para prevenir la aparición de mucositis.
- ▶ Informar a los pacientes de la necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento en caso de aparición de toxicidad moderada o grave.
- ▶ Explicar síntomas de alarma para detectar la diarrea grave. Los pacientes con diarrea grave deben ser monitorizados cuidadosamente para detectar deshidratación y recibir reposición de líquidos y electrolitos según sea necesario.
- ▶ En caso de diarrea puede tomar loperamida. Si presenta >6 deposiciones al día o son menos pero acompañadas de otros síntomas como retortijones, fiebre o malestar general importante debe ponerse en contacto con un médico.
- ▶ Es importante evitar la luz solar, especialmente en las horas centrales del día. Es recomendable usar un factor de protección alto. Para evitar toxicidad cutánea, hidrate la piel a diario y use zapato cómodo que no le comprima el pie.
- ▶ Acudir al médico inmediatamente ante la presencia de sangrado o si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.

## FÁRMACO

### CETUXIMAB + ENCORAFENIB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), gen RAS nativo, con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa. *(Indicación No Financiada en el SNS a fecha Enero 2024)*

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- La dosis recomendada de encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab, es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día.
- La dosis recomendada de cetuximab es una dosis inicial de 400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 250 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa una vez a la semana o bien 500 mg/m<sup>2</sup> cada 14 días. El tratamiento continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficio, o hasta toxicidad inaceptable.

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- Se permite hasta un máximo de dos reducciones de dosis. No está permitido un aumento de dosis después de que se haya reducido.
- Si uno de los dos fármacos debe interrumpirse de forma permanente, entonces el régimen de tratamiento debe suspenderse.
- Si cetuximab 500 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas:

Dosis	Encorafenib	Cetuximab
Primera reducción de dosis	225 mg/día	400 mg/m <sup>2</sup>
Segunda reducción de dosis	150 mg/día	300 mg/m <sup>2</sup>

- Si cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> en semana 1, luego 250 mg/m<sup>2</sup> semanal.

Dosis	Encorafenib	Cetuximab
Primera reducción de dosis	225 mg/día	200 mg/m <sup>2</sup>
Segunda reducción de dosis	150 mg/día	150 mg/m <sup>2</sup>

- Toxicidad hematológica: ni encorafenib ni cetuximab son mielosupresores por tanto no es necesario reducir su dosis por toxicidad hematológica.
  - Iniciar ciclo 1 si neutrófilos  $\geq 1,5 \times 10^9$  /l, plaquetas  $100 \times 10^9$  /l y hemoglobina  $\geq 9$ g/dl.
  - Si neutrófilos  $\leq 0,9 \times 10^9$  /l y/o plaquetas  $< 75 \times 10^9$  /l en ciclos posteriores retrasar una semana.

- Toxicidad no hematológica:
- Ocular:

<b>Alteración visual y uveítis</b>	
Grado 1-2 que no responde a terapia ocular o uveítis grado 3	Interrumpir encorafenib y repetir monitorización oftálmica en 2 semanas. Si alteración de Grado 1 y mejora a Grado 0, reanudar el tratamiento con la misma dosis. Si la alteración es de Grado 2 o 3 y mejora a Grado 0 o 1, reanudar el tratamiento, pero con una dosis reducida de encorafenib. Si no mejora dentro de las 6 semanas, se debe repetir el control oftálmico y se debe suspender encorafenib de forma permanente.
Grado 4	Se debe suspender encorafenib de forma permanente.
<p><b>Queratitis:</b> Pacientes que presenten signos y síntomas sugestivos de queratitis aguda o que empeora: inflamación de los ojos, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/u ojos rojos debe ser derivado de inmediato a un especialista en oftalmología. Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, el tratamiento con cetuximab debe interrumpirse o discontinuarse. Si la queratitis es diagnosticada, los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento deben ser cuidadosamente considerados</p>	

- Reacciones dermatológicas:

<b>DERMATITIS ACNEIFORME</b>	
Grado 2	Administrar crema hidratante y regeneradora Antihistamínico oral para alivio del pico Analgésia Antibioterapia
Grado 3	Administrar crema hidratante (p.e. pliazon). Antihistamínico oral para alivio del picor. Analgésia. Antibioterapia. Interrumpir cetuximab hasta mejoría a grado 2. Si es la primera vez que ocurre reiniciar a dosis completa. Si es la segunda que sucede reiniciar con un 20% de reducción de dosis. Si es la tercera vez, un 40% de reducción de dosis. Si es la cuarta vez: interrumpir el tratamiento.
Grado 4	Interrumpir tratamiento
<b>RASH (ERUPCIÓN CUTÁNEA)</b>	
Grado 2	Continuar tratamiento. Si empeora o no mejora en dos semanas a pesar de terapia de soporte interrumpir encorafenib hasta mejoría a grado 0 ó 1, y luego reiniciar a dosis completa.
Grado 3	Interrumpir tratamiento hasta mejoría a grado 0 ó 1. Reiniciar a la misma dosis si es la primera vez que ocurre o reducción de dosis si ha sido recurrente.
Grado 3	Discontinuar encorafenib de forma permanente.
<b>ERITRODISESTESIA PALMOPLANTAR</b>	
Grado 2	Continuar tratamiento. Utilizar crema hidratante con urea. Si no hay mejoría en 2 semanas a pesar de tratamiento de soporte, interrumpir tratamiento hasta mejoría a grado 0 ó 1. Luego reiniciar a la misma dosis o bien dosis reducida.
Grado 3	Interrumpir encorafenib, iniciar tratamiento de soporte y evaluar semanalmente. Reiniciar cuando mejoría a grado 0 ó 1 a la misma dosis o bien dosis reducida.

- Función hepática:

HEPATOTOXICIDAD	
Grado 2 (AST o ALT >3 -≤5 xLSN)	Continuar tratamiento. Si no hay mejoría en 4 semanas, interrumpir encorafenib hasta mejoría a grado 0 ó 1 o nivel inicial. Reiniciar a la misma dosis.
Primera aparición de reacción adversa grado 3. AST o ALT >5 xLSN y bilirrubina >2 xLSN	Interrumpir encorafenib 4 semanas. Si mejoría a grado 0 ó 1 reiniciar a dosis reducida. Si no hay mejoría discontinuar permanentemente.
Primera aparición de reacción adversa grado 4. AST o ALT >20 xLSN	Interrumpir tratamiento de forma permanente o bien Interrumpir 4 semanas y si hay mejoría a grado 0 ó 1 reiniciar a dosis reducida, si no mejora, discontinuar tratamiento
Grado 3 (recurrencia)	Valorar discontinuar tratamiento
Grado 4 (recurrencia)	Discontinuar tratamiento

- Cardiovascular:

Prolongación del intervalo QTc	
QTc > 500 ms y cambio ≤60 ms con respecto al valor inicial	Interrumpir encorafenib y reiniciar con reducción de dosis cuando QTc ≤ 500 ms, discontinuar tratamiento si sucede de nuevo.
QTc > 500 ms y cambio >60 ms con respecto al valor inicial	Discontinuar tratamiento

- Insuficiencia renal: hay pocos datos del uso de cetuximab en pacientes con afectación de la función renal. Sin embargo, no se requiere ajuste de dosis. Usar encorafenib con precaución en pacientes con afectación renal severa (CrCl < 30 ml/min).
- Insuficiencia hepática: Este régimen de tratamiento no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh B o C).

#### ► REVISAR:

- Hemograma.
- Función renal.
- Función hepática.
- Mg<sup>2+</sup> y Ca<sup>2+</sup>
- Intervalo QTc: basal, luego mensual y finalmente si el clínico lo considera cada 3 meses.

## ADMINISTRACIÓN

- Encorafenib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar con un vaso de agua con o sin comida.
- Cetuximab: Se precisa monitorización estrecha durante la perfusión y durante 1 hora como mínimo después del final de la misma. Debe garantizarse la disponibilidad de equipos de reanimación.
- Administrar dexametasona 8 mg y dexclorfeniramina 5 mg, 30 minutos antes.
- Si la dosis inicial es de 400 mg/m<sup>2</sup> y luego 250 mg/m<sup>2</sup> semanal, el tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos en la primera dosis y de 60 minutos para las dosis semanales posteriores.
- Si la dosis es 500 mg/m<sup>2</sup> cada dos semanas, el tiempo de perfusión recomendado es de 120 minutos en la primera dosis y de 90 minutos para las dosis posteriores.

- ▶ Tratamiento de soporte: metoclopramida 10 mg tres veces al día (cada 8 horas) cuando sea necesario (bajo riesgo emetógeno).
- ▶ Loperamida: 4 mg inmediatamente después del primer episodio y luego 2 mg después de cada episodio hasta un máximo de 8 tabletas en 24 horas.
- ▶ Crema hidratante: aplicar en cara, manos, pies, cuello, espalda y escote dos veces al día durante todo el tratamiento.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Evitar el uso concomitante de encorafenib con potentes inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina, hierba de san Juan) puesto que incrementa el riesgo de fracaso terapéutico.
  - Evitar el uso concomitante de encorafenib con potentes inhibidores del CYP3A4 (itraconazol, claritromicina, zumo de pomelo) puesto que incrementa el riesgo de toxicidad.
  - Inhibidores moderados de CYP3A4 (amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem) se deben usar con precaución y realizar monitorización estrecha.
  - Encorafenib es tanto inductor como inhibidor de la CYP3A4. El uso concomitante con fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 (p. ej., anticonceptivos hormonales) puede aumentar la toxicidad o restar eficacia a estos fármacos. La administración concomitante de fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 se debe hacer con precaución.
  - Encorafenib es un inhibidor de la UGT1A1. El uso concomitante de fármacos que sean sustratos de la UGT1A1 (p. ej., raltegravir, atorvastatina y dolutegravir) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, se deben administrar con precaución.
  - Encorafenib es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3 y/o BCRP. La coadministración de encorafenib con sustratos de OATP1B1, OATP1B3 o BCRP (como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) puede producir un aumento de las concentraciones.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Disgeusia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Prolongación intervalo QTc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Electrocardiograma (ECG) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib, un mes después del inicio y luego cada 3 tres meses aproximadamente.</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>
Alteración de la función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^{\circ} &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Alteraciones visuales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluar a los pacientes en cada visita para detectar síntomas de trastornos visuales nuevos o que empeoran.</li> </ul>
Nuevas neoplasias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cualquier lesión cutánea sospechosa debe ser comunicada.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras toman encorafenib y hasta 1 mes después de finalizar el tratamiento. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente eficaces mientras tomen encorafenib y durante 1 mes después de interrumpir el tratamiento. Encorafenib puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Por lo tanto, las pacientes que utilicen anticoncepción hormonal deben usar un método adicional o alternativo, como un método de barrera.
- ▶ Se desconoce si encorafenib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con encorafenib tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.
- ▶ Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave ( $CrCl < 30ml/min$ ).

## CONTRAINDICACIÓN

- ▶ Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ No se recomienda utilizar encorafenib durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Si la paciente utiliza encorafenib durante el embarazo o se queda embarazada durante el tratamiento, debe ser informada de los daños potenciales para el feto.
- ▶ Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento.
- ▶ Insuficiencia renal terminal (CrCl inferior a 15 ml/min o que requiere diálisis): no se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia renal terminal ya que no se dispone de datos para estos pacientes.
- ▶ Insuficiencia hepática moderada o grave: no se recomienda la administración en pacientes con insuficiencia hepática previa moderada o grave, Child-Pugh B ó C.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de la última dosis recibida.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.
- ▶ Los comprimidos deben conservarse a temperatura ambiente, fuera del alcance de los niños, alejados de fuentes de calor, luz o humedad.
- ▶ Lavarse las manos después de tomarlos
- ▶ Si se interrumpe su tratamiento devuelva los comprimidos no utilizados al farmacéutico.

## ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Proporcionar información escrita y resolver dudas sobre el tratamiento, prevención y minimización de reacciones adversas. Además, fomentar la cultura de la adherencia y corresponsabilidad en el resultado farmacológico.
- ▶ ¿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.

## FÁRMACO

### MITOMICINA-FLUOROURACILO-RADIOTERAPIA

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Cáncer de células escamosas no metastásico del canal anal.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Mitomicina 12 mg/m<sup>2</sup> IV día 1 únicamente.
  - 5-fluorouracilo 1000 mg/m<sup>2</sup>/24h IV, días 1-4 y días 29-32.
  - Radioterapia: 50,4 Gy administrada en 28 fracciones (1,8Gy/fracción).
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Toxicidad hematológica:

Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)		Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	Dosis
≥ 1.5	y	≥ 100	100%
<1.5	o	<100	Retrasar tratamiento

- Toxicidad no hematológica:

Eritrodisestesia palmo-plantar	
Grado 2	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado a Grado 1 o menos
Grado 3	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o menos y reducir el fluorouracilo en un 50 % para los ciclos posteriores.
Mucositis y estomatitis	
Grado 2	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado a Grado 1 o menos
Grado 3-4	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o menos y reducir el fluorouracilo en un 50 % para los ciclos posteriores.
Diarrea	
Grado 2	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado a Grado 1 o menos
Grado 3-4	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o menos y reducir fluorouracilo en un 50 % para los ciclos posteriores.

- Insuficiencia renal:

CrCl (mL/min)	Porcentaje Dosis%
<b>Mitomicina</b>	
>60	100%
10-60	80%
<10	60%
<b>Fluorouracilo</b>	
≥30	100%
<30	Considerar reducción: 50%

- Insuficiencia hepática: si bilirrubina es > 85 µmol/L (5 mg/dL) omitir fluorouracilo.

► **REVISAR:**

- Hemograma.
- Electrocardiograma: si historia previa de angina de pecho, infarto de miocardio
- Estado DPYD
- Función renal
- Función hepática

## ADMINISTRACIÓN

- Mitomicina se administra mediante infusión intravenosa durante 10 minutos diluido en SSF 0.9%.
- 5-fluorouracilo se administra mediante infusión continua durante 4 días, a través de CVC y dispositivo de infusión ambulatoria. Se debe iniciar su administración al menos 2 horas antes de la primera fracción de RT.
- Tratamiento de soporte (moderadamente emetógeno): metoclopramida 10 mg tres veces al día (cada 8 horas) cuando sea necesario y loperamida 2 mg cápsulas, 4 mg inicialmente, luego 2 mg después de cada deposición (máximo 16 mg en 24 horas)
- Mitomicina es un fármaco con efecto vesicante en caso de extravasación
- 5-fluorouracilo es un fármaco con efecto irritante en caso de extravasación.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- **INTERACCIONES:**
  - General:
  - Warfarina y NACOs (puede verse afectado el efecto anticoagulante),
  - Digoxina (disminución de niveles de digoxina),
  - Antiepilépticos pérdida de eficacia o toxicidad),
  - Vacunas (disminución de las respuestas a las vacunas o aumento del riesgo de infección por vacunas vivas).
  - Brivudina: Aumento de la toxicidad potencialmente letal del fluorouracilo, debido a la disminución del aclaramiento. La combinación está contraindicada y deben transcurrir al menos 4 semanas entre el final del tratamiento con brivudina o análogos, y el inicio de la terapia con fluorouracilo.

- Alopurinol: Posible reducción de la eficacia de fluorouracilo debido a la reducción de la conversión a los metabolitos activos. Evitar la combinación o controlar la reducción de la eficacia de fluorouracilo.
- Metronidazol, tinidazol: incremento de la toxicidad de 5-fluorouracilo debido a disminución del aclaramiento.
- Ácido fólico: La eficacia y la toxicidad del 5-fluorouracilo pueden aumentarse cuando 5-fluorouracilo se usa en combinación con ácido folínico. Los efectos secundarios pueden ser más pronunciados y puede producir diarrea severa. Se han observado diarreas mortales si se administran 600 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo (bolo i.v. una vez por semana) junto con ácido folínico.
- Tamoxifeno: Mayor riesgo de síndrome hemolítico urémico inducido por mitomicina. Se recomienda controlar los signos del síndrome hemolítico urémico (p. ej., insuficiencia renal, trombocitopenia, anemia microangiopática, hipertensión, etc.).

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Disgeusia (cambio en los sabores)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Eritrodisestesia palmoplantar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida.</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando.</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol.</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.</li> </ul>
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente.</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína.</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si hay fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico estrecho</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej caminar 15 min/día)</li> </ul>
Alteraciones hidroelectrolíticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia, angina de pecho	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>
Pirexia, Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si <math>t^a &gt; 38^{\circ}</math></li> </ul>
Proteinuria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizar con tiras reactivas para proteínas en orina</li> </ul>
Hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vigilar signos de sangrado (encías, epistaxis, heces...).</li> <li>• Prevenir cortes y heridas.</li> <li>• Si el sangrado es severo o no para acudir a urgencias.</li> </ul>
Síndrome urémico hemolítico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monitorizar la función renal y solicitar frotis de sangre en caso de duda.</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Hipersensibilidad.
- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Los hombres y mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento. Se recomienda que soliciten asesoramiento sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, debido a la posibilidad de que el tratamiento con mitomicina cause infertilidad irreversible.
- ▶ Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes que han experimentado dolor en el pecho durante el curso del tratamiento o en pacientes con historia de enfermedades del corazón. La función cardíaca se debe monitorizar regularmente durante el tratamiento con fluorouracilo. En caso de cardiotoxicidad severa el tratamiento se debe detener.
- ▶ Los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con fluorouracilo deben someterse a pruebas periódicas debido a la posibilidad de un nivel plasmático elevado de fenitoína.

## CONTRAINDICACIÓN

- ▶ Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD)
- ▶ Embarazo y lactancia.
- ▶ En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- ▶ En pacientes con insuficiencia hepática grave,
- ▶ Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.
- ▶ Las vacunas vivas están contraindicadas en pacientes con cáncer que reciben terapia inmunosupresora.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias.
- ▶ Se recomienda que los varones en tratamiento con mitomicina no engendren un hijo durante el tratamiento ni hasta transcurridos 6 meses desde su finalización y que soliciten asesoramiento sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, debido a la posibilidad de que el tratamiento con mitomicina cause infertilidad irreversible.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.
- ▶ 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 la inyección.

## FÁRMACO

### CISPLATINO-FLUOROURACILO

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Cáncer de células escamosas metastásico del canal anal.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> IV día 1.
  - 5-fluorouracilo 1000 mg/m<sup>2</sup>/24h IV, días 1-4. (Ciclo cada 21 días)
  - 6 ciclos (para pacientes con respuesta continua y excelente tolerabilidad, se podría considerar consolidar hasta un máximo de 8 ciclos).

- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**

- Toxicidad hematológica:

Neutrófilos (x10 <sup>9</sup> /L)	Plaquetas (x10 <sup>9</sup> /L)	Dosis
≥ 1.5	≥ 100	100%
<1.5	<100	Retrasar tratamiento

- Si el retraso es de una semana reiniciar a la dosis inicial.
- Si el retraso es de dos semanas, reiniciar al 75% de la dosis inicial de fluorouracilo y cisplatino.
- Si el retraso es de más de dos semanas reiniciar al 50% de la dosis inicial de fluorouracilo y cisplatino.

- Toxicidad no hematológica:

Eritrodisestesia palmo-plantar	
Grado 2	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado a Grado 1 o menos
Grado 3	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o menos y reducir el fluorouracilo en un 50 % para los ciclos posteriores.
Mucositis y estomatitis	
Grado 2	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado a Grado 1 o menos
Grado 3-4	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o menos y reducir el fluorouracilo en un 50 % para los ciclos posteriores.
Diarrea	
Grado 2	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad haya mejorado a Grado 1 o menos
Grado 3-4	Retrasar el tratamiento hasta que la toxicidad se haya resuelto a Grado 1 o menos y reducir fluorouracilo en un 50 % para los ciclos posteriores.

- Insuficiencia renal:

CrCl (mL/min) [Cockcroft y Gault]	Porcentaje Dosis%
<b>Cisplatino</b>	
≥60	100%
45-59	75%
44-20	Contraindicado
<b>Fluorouracilo</b>	
≥30	100%
<30	Considerar reducción: 50%

- Insuficiencia hepática: si bilirrubina es > 85 µmol/L (5mg/dL) omitir fluorouracilo.

► **REVISAR:**

- Hemograma
- Electrocardiograma: si historia previa de angina de pecho, infarto de miocardio
- Test DPD
- Función renal
- Función hepática

## ADMINISTRACIÓN

- Protocolo de riesgo emetógeno alto, por lo que se recomienda 1 hora antes de iniciar el tratamiento con cisplatino, la combinación de un antagonista NK1 asociado a un antagonista de los receptores 5-HT3 y un corticoide, según el protocolo antiemético consensuado en cada Hospital.
- Debe mantenerse una hidratación adecuada según protocolo, debido al riesgo de insuficiencia renal asociado a cisplatino, para asegurar una diuresis adecuada durante y después del tratamiento (volumen de orina superior a 100-200 ml/h). Antes de iniciar el tratamiento con cisplatino debe iniciarse la hidratación del paciente con un volumen de suero que depende de la dosis/m<sup>2</sup> del esquema de cisplatino y del protocolo de cada Hospital. Además del tipo de suero a esta dosis de cisplatino se recomienda administrar cloruro potásico añadido en algunos sueros y suplemento de sulfato magnésico para forzar la diuresis.
- 5-fluorouracilo administrar mediante infusión continua durante 4 días, a través de CVC (catéter venoso central) y dispositivo de infusión ambulatoria.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- **INTERACCIONES:**
  - Warfarina y NACOs (puede verse afectado el efecto anticoagulante), digoxina (disminución de niveles de digoxina),
  - Antiepilépticos pérdida de eficacia o toxicidad),
  - Vacunas (disminución de las respuestas a las vacunas o aumento del riesgo de infección por vacunas vivas).
  - Brivudina: Aumento de la toxicidad potencialmente letal del fluorouracilo, debido a la disminución del aclaramiento. La combinación está contraindicada y deben transcurrir al menos 4 semanas entre el final del tratamiento con brivudina o análogos, y el inicio de la terapia con fluorouracilo.

- Alopurinol: Posible reducción de la eficacia de fluorouracilo debido a la reducción de la conversión a los metabolitos activos. Evitar la combinación o controlar la reducción de la eficacia de fluorouracilo.
- Metronidazol, tinidazol: incremento de la toxicidad de 5-fluorouracilo debido a disminución del aclaramiento.
- Ácido fólico: La eficacia y la toxicidad del 5-fluorouracilo pueden aumentarse cuando 5-fluorouracilo se usa en combinación con ácido fólico. Los efectos secundarios pueden ser más pronunciados y puede producir diarrea severa. Se han observado diarreas mortales si se administran 600 mg/m<sup>2</sup> de fluorouracilo (bolo i.v. una vez por semana) junto con ácido fólico.
- Carbamazepina, fenitoína, valproato: Disminución de los niveles plasmáticos de antiepilépticos por cisplatino.
- Fármacos que potencian toxicidad de Cisplatino:
  - Fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, medios de contraste, furosemida, AINES): nefrotoxicidad aditiva con cisplatino.
  - Fármacos ototóxicos (aminoglucósidos, furosemida; AINE): ototoxicidad aditiva.
  - Fármacos neurotóxicos (vincristina, paclitaxel): Neurotoxicidad aditiva. Minimice la toxicidad administrando paclitaxel primero en regímenes que usan la combinación.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Disgeusia (cambio en los sabores)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Eritrodisestesia palmoplantar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>
Alopecia, pigmentación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando.</li> <li>• Evitar tintes, spray y otros productos agresivos para el cabello. Protección solar</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Mareos, Cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria.</li> <li>• Hacer ejercicio suave (p. ej. caminar 15 minutos al día)</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber líquido abundante durante el día.</li> <li>• Ejercicio suave diario (andar).</li> <li>• Tomar alimentos ricos en fibra (si no hay contraindicación)</li> </ul>
Ototoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avisar al médico si escucha sonidos extraños o nota pérdida de audición.</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Disgeusia (cambio en los sabores)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua (2-3 litros al día).</li> <li>• Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias.</li> <li>• Comer los alimentos fríos o templados</li> </ul>
Neuropatía periférica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Eritrodisestesia palmoplantar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol.</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de al menos 30</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Hipersensibilidad.
- ▶ Deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD). La actividad de la DPD determina la tasa del catabolismo del 5-fluorouracilo. Por lo tanto, los pacientes con deficiencia de DPD presentan un mayor riesgo de toxicidad relacionada con las fluoropirimidinas, que incluye, por ejemplo, estomatitis, diarrea, mucositis, neutropenia y neurotoxicidad. Se debe de realizar la prueba para detectar mutaciones gen DPYD antes del tratamiento. En pacientes con deficiencia de DPD en los que se ha determinado el fenotipo DPD como metabolizador intermedio, deben emplearse dosis reducidas de fluorouracilo. Para fenotipo metabolizador lento debe evitarse el uso de fluorouracilo.
- ▶ Los hombres y mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento. Se recomienda que soliciten asesoramiento sobre la preservación del esperma antes de iniciar el tratamiento, debido a la posibilidad de que el tratamiento con mitomicina cause infertilidad irreversible.
- ▶ Se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes que han experimentado dolor en el pecho durante el curso del tratamiento o en pacientes con historia de enfermedades del corazón. La función cardiaca se debe monitorizar regularmente durante el tratamiento con fluorouracilo. En caso de cardiotoxicidad severa el tratamiento se debe detener.
- ▶ Los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con fluorouracilo deben someterse a pruebas periódicas debido a la posibilidad de un nivel plasmático elevado de fenitoína.
- ▶ Cisplatino causa nefrotoxicidad acumulada grave. Es imprescindible mantener una adecuada hidratación del paciente para minimizar la toxicidad renal.
- ▶ Ototoxicidad y neuropatía periférica, debe hacerse una exploración minuciosa.

## CONTRAINDICACIÓN

- ▶ Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ Deficiencia completa conocida de actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD).
- ▶ Embarazo y lactancia.
- ▶ En pacientes con leucopenia, neutropenia o trombocitopenia graves.
- ▶ En pacientes con insuficiencia hepática y renal grave.
- ▶ Tratamiento reciente o concomitante con brivudina.
- ▶ Las vacunas vivas están contraindicadas en pacientes con cáncer que reciben terapia inmunosupresora.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente si  $T^a > 38^\circ$ .
- ▶ Utilizar métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 6 meses después de la última dosis recibida.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.
- ▶ 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 la inyección.
- ▶ Incidir en la importancia de mantener una adecuada hidratación antes, durante y en las 24 horas posteriores a la perfusión de cisplatino para asegurar una correcta eliminación.
- ▶ Informar al paciente de los síntomas más frecuentes relacionados con las reacciones de hipersensibilidad (disnea, dolor en el pecho, rubor o taquicardia), para que si se produce cualquiera de ellos avise inmediatamente.
- ▶ Avisar al paciente que este tratamiento provoca con mucha frecuencia aparición de náuseas y vómitos por lo que debe tomar la medicación prescrita para su prevención en los días siguientes, así como recordar los medicamentos de rescate que tiene indicados para que los tome si los necesita.
- ▶ Dar a conocer al paciente que el tratamiento con cisplatino puede causar pérdida de audición o tinnitus para que avise a su médico y se pueda vigilar si aparece.

## FÁRMACO

### PACLITAXEL + CARBOPLATINO

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento del cáncer anal metastásico o recurrente.

## DOSIS

- ▶ **DOSIS RECOMENDADA:**
  - Paclitaxel: La dosis debe calcularse en función del área de superficie corporal. La dosis recomendada es de 80 mg/m<sup>2</sup> los días 1,8,15 de cada ciclo de 28 días.
  - Carboplatino: La dosis debe calcular en función del área bajo la curva (AUC) para un valor de 5 según la fórmula de Calvert:
    - FÓRMULA DE CALVERT: Dosis total (mg) = (objetivo de AUC) × (TFG + 25).
  - N° de ciclos: 6 ciclos
- ▶ **AJUSTES DE DOSIS:**
  - Toxicidad hematológica: retrasar el tratamiento una semana en caso de los siguientes hallazgos en la analítica de sangre: Plaquetas ≤ 99 x 10<sup>9</sup>/L, Neutrófilos ≤ 0,9 x 10<sup>9</sup>/L
  - Toxicidad neuropática periférica:
 

GRADO CTCAE 5.0	AJUSTE
2	Suspender paclitaxel sólo hasta que la neuropatía se recupere al grado 1. Luego reducir la dosis al 75%
3	Omitir paclitaxel en los siguientes ciclos
  - Toxicidad hepática:
    - Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con paclitaxel.
    - Los pacientes con insuficiencia hepática pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad, en particular mielosupresión de grado III-IV.
    - Según los niveles de bilirrubina (BRB) en sangre se deberá de ajustar las dosis de la siguiente manera:

BILIRRUBINA mg/dL	DOSIS TOTAL PACLITAXEL mg/m2
2	80%
2-3	65%
>3	No administrar

- Toxicidad renal
  - Es necesario calcular el aclaramiento de creatinina, antes del primer tratamiento y en tratamientos posteriores
  - Los pacientes con valores de aclaramiento de creatinina inferiores a 60 ml/min tienen mayor riesgo de desarrollar mielosupresión.
  - El carboplatino está contraindicado si la tasa de filtración glomerular es  $\leq 20$  ml/min.
  - Para el ajuste de la dosis de carboplatino consultar la fórmula de Calvert.
    - Fórmula de Calvert: Dosis total (mg) = (objetivo de ABC)  $\times$  (TFG + 25)

► **REVISAR:**

- Hemograma.
- Función renal
- Función hepática.

## ADMINISTRACIÓN

- La perfusión de paclitaxel se recomienda que se administre durante un período de 60 minutos en 250-500 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Tras su dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 48 horas a temperatura ambiente.
- La perfusión de carboplatino se recomienda que se administre durante un período de 60 minutos en 500 ml de solución de glucosa (5%) para obtener una concentración entre 0,2 mg/ml y 3.5 mg/ml.
- En cuanto al orden de administración, el paclitaxel deberá administrarse en primer lugar utilizando sistema de infusión no PVC, con filtro de 0.2 micras y después del carboplatino.
- Terapia de soporte antiemetógena, protección gástrica y profilaxis de reacción de hipersensibilidad e infusional

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- **INTERACCIONES:** El metabolismo de paclitaxel está mediado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Se debe tener cuidado al administrar paclitaxel conjuntamente con medicamentos inhibidores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4:
  - Aminoglucósidos: Mayor riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad con carboplatino.
  - Antiepilépticos (inductores del CYP 3A4): El carboplatino puede causar una disminución de los niveles séricos de fenitoína. Esto puede conducir a la reaparición de convulsiones y puede requerir un aumento de las dosis de fenitoína. Los fármacos fenitoína, carbamazepina y fenobarbital aumentan el aclaramiento de paclitaxel y aumentan su dosis máxima tolerada.
  - Ciclosporina: Los niveles de paclitaxel aumentan tras la administración oral de ciclosporina.
  - Fluconazol/Ketoconazol (inhibidores de CYP3A4): Puede aumentar el nivel de paclitaxel
  - Quinina y Verapamilo: Posible aumento del nivel de paclitaxel.
  - Warfarina: Pueden aumentar los efectos de la warfarina. Vigilar estrechamente el INR.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Neutropenia, anemia, trombopenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Infección del trato urinario Infección vías respiratorias: rinitis, faringitis, disnea, tos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento médico</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad menores (rash y rubor)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Administrar premedicación</li> </ul>
Pérdida de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer alimentos con alto valor nutricional.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Neuropatías periféricas, parestesias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteger manos y pies de las temperaturas extremas.</li> <li>• Utilizar ropa ancha y calzado cómodo</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Astenia, fiebre, mucositis, reacciones en el punto de inyección	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucositis: Cepillar los dientes tras cada comida. Utilizar un cepillo dental blando. Enjuagar la cavidad bucal con colutorio preferentemente sin alcohol.</li> <li>• Fiebre: administración paracetamol</li> </ul>
Alteraciones en la piel, alopecia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol.</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol</li> </ul>
Aumento AST y ALT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento médico</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Precaución en caso de extravasación

## CONTRAINDICACIÓN

- ▶ Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ No debe utilizarse durante el embarazo, en mujeres que se puedan quedar embarazadas durante el tratamiento, o durante el período de lactancia. Se deberá descartar la existencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con paclitaxel y carboplatino. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento.
- ▶ Carboplatino está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento creatinina  $\leq 20$  ml/min).
- ▶ Pacientes con mielosupresión grave.
- ▶ Tratamiento concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente si  $T^a > 38^{\circ}$ .
- ▶ Utilizar dos métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de la última dosis recibida.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.

## FÁRMACO

### DOCETAXEL + CISPLATINO + FLUOROURACILO

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadío.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Tratamiento del cáncer anal metastásico o recurrente.

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Pauta posológica para 6 ciclos de 21 días:

Medicamento	Dosis	Día
Docetaxel	75 mg/m <sup>2</sup>	1
Cisplatino	75 mg/m <sup>2</sup>	1
Fluorouracilo	750 mg/m <sup>2</sup>	1-5

- Pauta posológica para 8 ciclos de 14 días:

Medicamento	Dosis	Día
Docetaxel	40 mg/m <sup>2</sup>	1
Cisplatino	40mg/m <sup>2</sup>	1
Fluorouracilo	2400 mg/m <sup>2</sup>	1-2

### ▶ AJUSTE DE DOSIS:

- Toxicidad hematológica:
  - Si neutrófilos <1,5x10<sup>9</sup>/L y plaquetas 100 x10<sup>9</sup>/L retrasar una semana. Repetir hemograma, si neutrófilos >1,5x10<sup>9</sup>/L y plaquetas > 100 x10<sup>9</sup>/L, considerar reducción de dosis un 25%. El tratamiento se suspenderá si estas toxicidades persisten.
  - Si se produce un episodio de neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica a pesar del uso de G-CSF, se debe reducir la dosis de docetaxel:

TOXICIDAD	AJUSTE DE DOSIS
Neutropenia	Primer episodio: reducir a 60 mg/m <sup>2</sup> Segundo episodio: reducir a 45 mg/m <sup>2</sup>
Trombocitopenia grado 4	Reducir la dosis a 60 mg/m <sup>2</sup>

■ Toxicidad gastrointestinal:

TOXICIDAD	AJUSTE DE DOSIS
Diarrea grado 3	Primer episodio: reducir un 20% la dosis de 5-FU Segundo episodio: reducir un 20% la dosis docetaxel
Diarrea grado 4	Primer episodio: reducir un 20% la dosis de 5-FU y docetaxel Segundo episodio: suspender tratamiento
Mucositis grado 3	Primer episodio: reducir un 20% la dosis de 5-FU Segundo episodio: suspender sólo el 5-FU, en todos los ciclos siguientes. Tercer episodio: reducir 20% la dosis de docetaxel
Mucositis grado 4	Primer episodio: suspender sólo el 5-FU, en todos los ciclos siguientes. Segundo episodio: reducir 20% la dosis de docetaxel

■ Toxicidad hepática

- Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben ser tratados con 5-Fluorouracilo.
- Los pacientes con insuficiencia hepática preexistente pueden presentar un mayor riesgo de toxicidad.

BILIRUBINA /mg/dL	DOSIS TOTAL FLUOROURACILO
Menor o igual a 5	100%
>4 veces LSN*	Omitir

LSN: Límite superior de la normalidad

BILIRUBINA /mg/dL	DOSIS TOTAL DOCETAXEL
Menor o igual a 1.3	100%
Bilirrubina>1.3 mg/dL, y/or ALT/AST > 3.5 x LSN with fosfatasa alcalina > 6 x LSN	No administrar docetaxel salvo que sea estrictamente necesario.

■ Insuficiencia renal

CrCL (mL/min)	Porcentaje Dosis (%)
<b>Cisplatino</b>	
≥60	100%
45-59	75%
44-20	Contraindicado
<b>Fluorouracilo</b>	
≥30	100%
<30	Considerar reducción: 50%

► REVISAR:

- Hemograma.
- Función renal
- Función hepática.
- Estado DPYD
- Posible ototoxicidad

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ La perfusión de docetaxel se recomienda que se administre durante un período de 30-60 minutos en 250 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) o glucosa (5%).
- ▶ La perfusión de cisplatino se recomienda que se administre durante un período de 30 minutos en 250 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Es importante seguir un régimen de hidratación y post-hidratación adecuado.
- ▶ Infusión continua de fluorouracilo mediante bomba elastomérica adecuada al tiempo de infusión por dilución en cloruro sódico 0,9% en el volumen adecuado al infusor.
- ▶ En cuanto al orden de administración, el docetaxel deberá administrarse en primer lugar, después el cisplatino y por último el fluorouracilo.
- ▶ Terapia de soporte antiemetógena, protección gástrica y profilaxis de reacción de hipersensibilidad e infusional

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - El metabolismo de docetaxel está mediado, en parte, por las isoenzimas CYP2C8 y CYP3A4 del citocromo P450. Se debe tener cuidado al administrar docetaxel conjuntamente con medicamentos inhibidores conocidos de la CYP2C8 o la CYP3A4:
    - Antiepilépticos (inductores del CYP 3A4): como fenitoína y carbamazepina puede disminuir los niveles de docetaxel y afectar a su efectividad.
    - Ciclosporina: Los niveles de docetaxel aumentan tras la administración oral de ciclosporina.
    - Fluconazol/Ketoconazol (inhibidores de CYP3A4): Puede aumentar el nivel de docetaxel
  - Fármacos que potencian toxicidad de Cisplatino:
    - Fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, anfotericina, medios de contraste, furosemida, AINES): nefrotoxicidad aditiva con cisplatino.
    - Fármacos ototóxicos (aminoglucósidos, furosemida; AINE): ototoxicidad aditiva.
    - Fármacos neurotóxicos (vincristina, paclitaxel): Neurotoxicidad aditiva. Minimice la toxicidad administrando paclitaxel primero en regímenes que usan la combinación.
  - No se debe administrar conjuntamente con clozapina debido al mayor riesgo de agranulocitosis.
    - Los análogos de nucleósidos, brivudina, pueden inducir un aumento de las concentraciones plasmáticas de 5-FU. Por ello, se recomienda guardar un intervalo de tiempo de 4 semanas entre la administración de fluorouracilo y brivudina y análogos.
    - El metronidazol y el interferon pueden aumentar el nivel plasmático de 5-fluorouracilo, y de ese modo, aumentar la toxicidad del 5-fluorouracilo.
    - La administración concomitante de fenitoína y 5FU incrementa las concentraciones del anticonvulsivo, que favorece la aparición de toxicidad.
    - La administración concomitante de levamisol y 5FU favorece la aparición de hepatotoxicidad.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Neutropenia (febril), anemia, trombopenia, agranulocitosis.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño.</li> <li>• Cuidar la piel y la boca.</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas.</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C.</li> </ul>
Sepsis, infección vías respiratorias: rinitis, faringitis, disnea, tos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento médico</li> </ul>
Pérdida de peso, Hiperuricemia, hiponatremia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer alimentos con alto valor nutricional.</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> <li>• Tratamiento farmacológico</li> </ul>
Neuropatías periféricas, parestesias	
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves.</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad.</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades.</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (por ejemplo, loperamida).</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Insuficiencia renal aguda, trastorno de los túbulos renales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento médico</li> </ul>
Astenia, fiebre, mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucositis: Cepillar los dientes tras cada comida. Utilizar un cepillo dental blando. Enjuagar la cavidad bucal con colutorio preferentemente sin alcohol.</li> <li>• Fiebre: administración paracetamol</li> </ul>
síndrome mano-pie, alopecia, reacciones de fotosensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol y factor de protección solar elevado.</li> <li>• Evitar la exposición prolongada a la luz solar mientras dure el tratamiento</li> </ul>
Aumento AST y ALT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento médico</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Precaución en caso de extravasación

## CONTRAINDICACIÓN

- ▶ Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- ▶ No debe utilizarse durante el embarazo, en mujeres que se puedan quedar embarazadas durante el tratamiento, o durante el período de lactancia. Se deberá descartar la existencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento con docetaxel, cisplatino y fluorouracilo. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento.
- ▶ Docetaxel está contraindicado en pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1.500 células/mm<sup>3</sup>.
- ▶ Docetaxel está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave
- ▶ No se recomienda su utilización en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento creatinina < 30ml/min)
- ▶ El 5-fluorouracilo (5-FU) no se debe administrar en combinación con brivudina y análogos.
- ▶ 5-FU está contraindicado en pacientes con deficiencia completa de dihidropirimidina deshidrogenasa
- ▶ No se recomienda la administración concomitante de vacunas con virus atenuados (p.e fiebre amarilla).

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Acudir al médico inmediatamente si  $T^a > 38^{\circ}$ .
- ▶ Utilizar métodos de contracepción adecuados para ambos sexos durante el tratamiento y hasta al menos 1 mes después de la última dosis recibida.
- ▶ Informar al paciente de la posible implicación de las interacciones con otros medicamentos, alimentos u otras terapias.
- ▶ Evitar embarazo y lactancia.

## FÁRMACO

### PERTUZUMAB+TRASTUZUMAB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ Radioterapia: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) no resecable y/o metastásico HER2-positivo RAS y BRAF no mutado que han recibido previamente un mínimo de dos regímenes de tratamiento estándar. *(Indicación fuera de Ficha Técnica a fecha de Enero de 2024)*

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Los ciclos de tratamiento se administran cada 21 días con un primer ciclo con dosis de carga y a partir del segundo con dosis de mantenimiento tal y como se indica en la siguiente tabla:

Fármaco	Dosis de carga CICLO 1	Desde CICLO 2
Pertuzumab	840 mg	420 mg
Trastuzumab	8 mg/kg	6 mg/kg

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- No se recomienda realizar reducciones de dosis. Si el paciente presenta toxicidad, el tratamiento con ambos fármacos debe retrasarse.
- En caso de retrasos u omisiones de dosis  $\geq 6$  semanas, se recomienda volver a administrar las dosis de carga de pertuzumab y trastuzumab durante el mismo tiempo que en el ciclo 1.
- No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal y/o hepática.
- Si aparece toxicidad hematológica se puede continuar el tratamiento monitorizando la neutropenia y sus posibles complicaciones infecciosas, añadiendo en caso necesario tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).
- En caso de diarrea, tratar de forma rápida según práctica habitual. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pertuzumab si no se obtiene mejoría en el estado del paciente. Cuando la diarrea esté controlada se puede reiniciar el tratamiento con pertuzumab.
- Si aparece toxicidad pulmonar valorar, según gravedad, el beneficio-riesgo de continuar con el tratamiento.

- Cardiotoxicidad:

FEVI durante el tratamiento	Acción	Reevaluación FEVI	Acción
Asintomático y <40% ó 40-45% con una caída ≥10 puntos FEVI pretratamiento	Retrasar 3 semanas el tratamiento y repetir prueba	>45% ó 40-45% con una caída <10 puntos FEVI pretratamiento	Reiniciar pertuzumab y trastuzumab
		<40% ó 40-45% con una caída ≥10 puntos FEVI basal	Suspender pertuzumab y trastuzumab
Sintomático	Considerar interrumpir tratamiento		
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.			

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

#### ▶ REVISAR:

- Hemograma.
- Función renal y hepática.
- Alteraciones de electrolitos: sodio, potasio, calcio, magnesio.
- Pruebas de función cardíaca. Evaluar antes de iniciar el tratamiento y realizar seguimiento hasta 2 años después de la última dosis de trastuzumab.

## ADMINISTRACIÓN

- ▶ El esquema de tratamiento presenta poder emetógeno mínimo (<10% de frecuencia de emesis).
- ▶ En el ciclo 1 pertuzumab se debe administrar en perfusión intravenosa de 60 minutos y trastuzumab, en 90 minutos. Si el paciente no presenta ninguna reacción relacionada con la perfusión, desde el ciclo 2 tanto pertuzumab como trastuzumab pueden administrarse en 30 minutos.
- ▶ Después de completar la primera administración de pertuzumab y trastuzumab, se recomienda un periodo de observación de 60 y 90 minutos, respectivamente. Si tras la primera administración el paciente no presenta ninguna reacción relacionada con la perfusión, para las siguientes administraciones se aconseja vigilar al menos 30 minutos tras la administración de pertuzumab y trastuzumab.
- ▶ Tanto trastuzumab como pertuzumab deben administrarse diluido en 250 mL de cloruro sódico 0,9%.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Evitar el uso concomitante con antraciclina u otros fármacos cardiotoxicos. Si es necesario tratar al paciente con un régimen basado en antraciclina, tener especial precaución hasta 28 semanas después de la última dosis de trastuzumab, ya que según los estudios farmacocinéticos poblacionales trastuzumab puede permanecer en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento, por lo que aumentaría el riesgo de disfunción cardíaca.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarreas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades</li> <li>• Utilizar antidiarreicos (ej. loperamida)</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Náuseas y vómitos, anorexia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros y de sabores suaves</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Infecciones del tracto respiratorio superior, enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias si dificultad respiratoria, tos y T<sup>a</sup> &gt; 38°C</li> </ul>
Irritación de la piel, picor, piel seca	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de protección elevado</li> </ul>
Alopecia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar un champú suave y un cepillo blando</li> <li>• Evitar tintes y otros productos agresivos para el cabello</li> <li>• Protección solar</li> </ul>
Toxicidad ocular (lagrimeo aumentado)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizar una correcta higiene palpebral</li> <li>• Descansar el ojo periódicamente del uso de pantallas</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos</li> </ul>
Malestar general, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria</li> <li>• Hacer ejercicio suave (ej. caminar 15 minutos/día)</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño</li> <li>• Cuidar la piel y la boca</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína (si hipertensión)</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Disminución de FEVI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento clínico y acudir a urgencias si dificultad respiratoria</li> </ul>
Insomnio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evitar bebidas excitantes y alcohol</li> <li>• Acostarse para dormir sólo cuando tenga sueño</li> <li>• Procurar conseguir condiciones ambientales adecuadas: oscuridad, silencio, temperatura óptima</li> <li>• Evitar una estimulación mental excesiva antes de acostarse</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar al médico</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Reacciones de hipersensibilidad	• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	• Acudir a urgencias
Fiebre	• Acuda al médico si $T^a > 38^{\circ}\text{C}$

## PRECAUCIONES

- ▶ Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pertuzumab, trastuzumab, proteínas murinas o cualquiera de los excipientes de estos medicamentos.
- ▶ Cardiotoxicidad. Se han notificado descensos de la FEVI con fármacos que antagonizan la actividad HER2. Los pacientes deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del mismo hasta los 24 meses desde la última administración de trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con pertuzumab y trastuzumab.
- ▶ Se han comunicado reacciones adversas pulmonares graves con trastuzumab, por lo que hay que tener especial precaución en pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o comorbilidades.
- ▶ Reacciones asociadas a la perfusión de trastuzumab o pertuzumab e hipersensibilidad. Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión que incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados.
- ▶ Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con pertuzumab y trastuzumab y hasta 6 y 7 meses después de la última dosis de pertuzumab y trastuzumab, respectivamente.
- ▶ Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana y pertuzumab y trastuzumab son anticuerpos monoclonales tipo inmunoglobulina (Ig) G1 humanizados, se debe evitar la lactancia durante la terapia debido a que se desconoce el potencial efecto en los niños, y hasta los 7 meses tras finalizar dicha terapia.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente que avise si durante la administración del tratamiento se encuentra mareado o con alguna molestia para actuar con rapidez en caso de reacción relacionada con la perfusión.
- ▶ 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, aunque pertuzumab y trastuzumab están clasificados como no agresivos en caso de extravasación.
- ▶ Incidir en la importancia de seguir las recomendaciones de control de diarreas si aparecen.
- ▶ Acudir a urgencias si  $T^a > 38^{\circ}\text{C}$ , dolor en el pecho o dificultad para respirar.
- ▶ El paciente debe adoptar 2 medidas anticonceptivas si él o su pareja están en edad fértil.

## FÁRMACO

### TRASTUZUMAB+LAPATINIB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ Radioterapia: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) no resecable y/o metastásico HER2-positivo, RAS y BRAF no mutado, que han progresado previamente a tratamiento de quimioterapia basado en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, que no han recibido terapia anterior con anti-HER2. *(Indicación fuera de Ficha Técnica a fecha de Enero de 2024)*

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- La dosis recomendada de trastuzumab es una primera dosis de carga de 4 mg/kg y, a partir de la segunda semana, una dosis de mantenimiento de 2 mg/kg administrada como una perfusión intravenosa una vez cada semana hasta progresión o toxicidad inaceptable.

Fármaco	Dosis de carga 1ª semana	Desde 2ª semana y sucesivas
Trastuzumab	4 mg/kg	2 mg/kg

- Lapatinib se administra por vía oral. La dosis en combinación con trastuzumab es de 1.000 mg (es decir, cuatro comprimidos) en una única toma diaria de manera continuada.

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- No es necesario realizar reducciones de dosis para trastuzumab.
- En caso de retraso de la dosis de trastuzumab de más de una semana, se debe volver a administrar la dosis de carga inicial durante aproximadamente 90 minutos.
- No es necesario ajuste de dosis de trastuzumab en insuficiencia renal y/o hepática. Debe tenerse precaución con la administración de lapatinib en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave debido al aumento de la exposición al medicamento, y se aconseja tener precaución en los pacientes con insuficiencia renal grave.
- Si aparece toxicidad hematológica se puede continuar el tratamiento con trastuzumab monitorizando la neutropenia y sus posibles complicaciones infecciosas, añadiendo en caso necesario tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).
- Para lapatinib se recomienda seguir las recomendaciones de la siguiente tabla:

Toxicidad	Grado	Acción
Hematológica	2	Suspender hasta recuperación de los valores normales y continuar con la misma dosis
	≥3	Suspender hasta recuperación de los valores normales y reducir un nivel de dosis de lapatinib (750 mg en combinación con trastuzumab)

- En caso de diarrea, tratar de forma rápida según práctica habitual. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con lapatinib en pacientes con diarrea grado 3 o grado 2 con complicaciones (calambres abdominales de moderados a graves, náuseas o vómitos grado  $\geq 2$  según el NCI CTCAE, disminución del estado funcional, fiebre, sepsis, neutropenia, sangrado o deshidratación). Se puede volver a tomar lapatinib a dosis bajas (750 mg) cuando la diarrea vuelve a ser grado  $\leq 1$ . Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con lapatinib en pacientes con diarrea grado 4.
- Si aparece toxicidad pulmonar valorar, según la gravedad, el beneficio-riesgo de continuar con el trastuzumab. Si es de grado 3 o superior, suspender lapatinib.
- Cardiotoxicidad:

FEVI durante el tratamiento	Acción	Reevaluación FEVI	Acción
Asintomático Y <40% ó 40-45% con una caída $\geq 10$ puntos FEVI pretratamiento	Retrasar 3 semanas el tratamiento y repetir prueba	>45% ó 40-45% con una caída <10 puntos FEVI pretratamiento	Reiniciar trastuzumab
		<40% ó 40-45% con una caída $\geq 10$ puntos FEVI basal	Suspender trastuzumab
Sintomático	Considerar interrumpir tratamiento con trastuzumab		
Paciente sintomático y disminu- ción FEVI grado $\geq 3$ ó FEVI por debajo de límite inferior de valores establecidos	Retrasar mínimo 2 semanas lapatinib y repetir prueba	Si FEVI es normal y el paciente está asintomático	Reiniciar lapatinib con un nivel de reducción de dosis (750 mg)
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo			

#### ► REVISAR:

- Hemograma.
- Función renal y hepática.
- Alteraciones de electrolitos: sodio, potasio, calcio, magnesio.
- Pruebas de función cardíaca. Se recomienda evaluar antes de iniciar el tratamiento y realizar seguimiento hasta 2 años después de la última dosis de trastuzumab.

## ADMINISTRACIÓN

- El esquema de tratamiento presenta poder emetógeno mínimo (<30% de frecuencia de emesis).
- En la semana 1 trastuzumab se debe administrar en 90 minutos. Si el paciente no presenta ninguna reacción relacionada con la perfusión, desde la semana 2 puede administrarse en 30 minutos.
- Se recomienda un período de observación de 90 minutos después de completar la primera administración de trastuzumab. Si el paciente no presenta ninguna reacción relacionada con la perfusión después de las siguientes administraciones se aconseja vigilar al menos 30 minutos después de trastuzumab.
- Trastuzumab debe administrarse diluido en 250 mL de cloruro sódico 0,9% para inyección.
- Lapatinib se presenta en comprimidos de 250 mg. Debe tomarse la dosis prescrita sin alimentos (1 hora antes o 2 horas después de comer) en una única toma diaria siempre en el mismo horario.
- Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua, sin masticar, ni chupar, ni disolverlos.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ▶ **INTERACCIONES:**
  - Lapatinib se metaboliza por CYP3A por lo que se debe evitar el uso concomitante con inductores e inhibidores potentes del CYP3A4. Se debe evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento con lapatinib.
  - Se debe evitar la administración concomitante de lapatinib con medicamentos de estrecho margen terapéutico administrados por vía oral que sean sustrato de CYP3A4 y/o CYP2C8.
  - Se debe evitar el tratamiento concomitante de lapatinib con sustancias que aumentan el pH gástrico, debido a que pueden disminuir la solubilidad y absorción de lapatinib (ej. inhibidores de la bomba de protones).
  - Evitar el uso concomitante con antraciclinas u otros fármacos cardiotoxicos. Si es necesario tratar al paciente con un régimen basado en antraciclinas, tener especial precaución hasta 28 semanas de la última dosis de trastuzumab, ya que según los estudios farmacocinéticos poblacionales trastuzumab puede permanecer en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento por lo que aumentaría el riesgo de disfunción cardíaca.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Fatiga, astenia, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria peligrosa</li> <li>• Hacer ejercicio suave o moderado (ej. caminar 15 minutos/día)</li> <li>• Demorar las actividades poco importantes</li> <li>• Pedir ayuda a familiares o amigos para cuidado de casa, compra, cuidado de hijos o mascotas</li> </ul>
Irritación de la piel, rash (frecuente), picor, piel seca, enrojecimiento manos y pies, grietas en piel, alopecia, alteración uñas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol y jabones y champús suaves</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de protección elevado</li> <li>• Hidratarse convenientemente bebiendo al menos 6-8 vasos de líquido al día (si el paciente no tiene contraindicación)</li> </ul>
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua, repetidamente en pequeñas cantidades</li> <li>• Importante iniciar tratamiento con antidiarreicos ante la primera deposición diarreica (loperamida)</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces acudir al médico</li> </ul>
Náuseas y vómitos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar alimentos ligeros, de sabores suaves, sin picante y no fritos</li> <li>• Hacer comidas frecuentes, pero de pequeña cantidad</li> <li>• Hidratar convenientemente</li> <li>• Limitar la cafeína y evitar el alcohol</li> </ul>
Pérdida de apetito o de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Cefalea	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomar analgésico y descansar</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>

EFECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño</li> <li>• Cuidar la piel y la boca</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si T<sup>a</sup>&gt; 38°C</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a lapatinib, trastuzumab, proteínas murinas o cualquiera de los excipientes de estos medicamentos.
- ▶ Cardiotoxicidad. Se han notificado descensos de la FEVI con fármacos que antagonizan la actividad HER2. Los pacientes deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del mismo hasta los 24 meses desde la última administración de trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con trastuzumab y lapatinib. Además, lapatinib puede prolongar el intervalo QT, por lo que hay que tener especial precaución en pacientes con patologías que puedan alterarlo o en tratamiento con medicamentos inhibidores potentes del CYP3A4 (aumenta la exposición a lapatinib), así como otros medicamentos que alargan el intervalo QT.
- ▶ Se recomienda tener especial precaución en caso de trastornos electrolíticos como hipopotasemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. Deben corregirse antes de iniciar el tratamiento con lapatinib y monitorizarse durante el tratamiento.
- ▶ Se han comunicado reacciones adversas pulmonares graves con trastuzumab y con lapatinib, por lo que hay que tener especial precaución en pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones de enfermedad maligna avanzada o comorbilidades.
- ▶ Hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad puede aparecer a los días o varios meses después de iniciar el tratamiento con lapatinib. Al inicio del tratamiento se debe advertir a los pacientes de la posible hepatotoxicidad. Se debe monitorizar la función hepática (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente según criterio clínico. Precaución en pacientes con alelos HLA DQA1\*02:01 y DRB1\*07:01 que están asociados con un riesgo aumentado de hepatotoxicidad por lapatinib.

- ▶ Reacciones cutáneas graves. Se debe interrumpir el tratamiento con lapatinib si se sospecha de eritema multiforme o reacciones potencialmente mortales como el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.
- ▶ Reacciones asociadas a la perfusión de trastuzumab e hipersensibilidad. Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión que incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados.
- ▶ Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 5 días más después de la última dosis de lapatinib y hasta 7 meses después de la última dosis de trastuzumab respectivamente.
- ▶ Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con lapatinib y al menos 5 días después de la última dosis. En el caso de trastuzumab es un anticuerpo monoclonal tipo inmunoglobulina (Ig) G1 humanizado y, dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, se recomienda evitar la lactancia materna durante la terapia debido a que se desconoce el potencial efecto en los niños y hasta los 7 meses tras finalizar el tratamiento.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente que avise si durante la administración del tratamiento se encuentra mareado o con alguna molestia para actuar rápido en caso de reacción relacionada con la perfusión.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección, aunque trastuzumab está clasificado como no agresivo en caso de extravasación.
- ▶ Incidir en la importancia de seguir las recomendaciones de control de las diarreas si aparecen.
- ▶ Acudir a urgencias si  $T^a > 38^{\circ} C$ , dolor en el pecho o dificultad para respirar.
- ▶ Consulte con su médico antes de tomar un nuevo medicamento, medicina complementaria o complementos dietéticos.
- ▶ Evitar la exposición al sol y protegerse con ropa adecuada, sombreros y crema con filtro de protección solar elevado (FPS  $\geq 30$ ).
- ▶ El paciente debe adoptar 2 medidas anticonceptivas si él o su pareja están en edad fértil.

## FÁRMACO

### TRASTUZUMAB+TUCATINIB

## PACIENTE

- ▶ Edad.
- ▶ Sexo.
- ▶ ECOG.
- ▶ Estadio.
- ▶ Cirugía: Si/No
- ▶ Radioterapia: Si/No
- ▶ **Indicación:**
  - Pacientes adultos con cáncer colorrectal (CCR) no resecable y/o metastásico HER2-positivo, RAS y BRAF no mutado, que han progresado previamente a tratamiento de quimioterapia basado en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, que no han recibido terapia anterior con anti-HER2. (Indicación fuera de Ficha Técnica)

## DOSIS

### ▶ DOSIS RECOMENDADA:

- Trastuzumab se administra en perfusión intravenosa cada 21 días con una primera dosis de carga y a partir del segundo ciclo con dosis de mantenimiento tal y como se indica en la siguiente tabla, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable:

Fármaco	Dosis de carga CICLO 1	Desde CICLO 2 y siguientes
Trastuzumab	8 mg/kg	6 mg/kg

- Tucatinib se administra por vía oral. La dosis en combinación con trastuzumab es de 300 mg (2 comprimidos de 150 mg) dos veces al día de manera continuada (dosis diaria total de 4 comprimidos). Los pacientes deben recibir tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

### ▶ AJUSTES DE DOSIS:

- No es necesario realizar reducciones de dosis para trastuzumab.
- En caso de retraso de la dosis de trastuzumab de más de tres semanas, se debe volver a administrar la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de trastuzumab (régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg) se deben administrar 21 días después de la primera dosis en perfusión intravenosa de 30 minutos.
- Si aparece toxicidad hematológica se puede continuar el tratamiento monitorizando la neutropenia y sus posibles complicaciones infecciosas, añadiendo en caso necesario tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF).
- Si aparece toxicidad pulmonar valorar, según la gravedad, el balance beneficio-riesgo de continuar con el tratamiento de trastuzumab.
- Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende  $\geq 10$  puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento con trastuzumab debe ser suspendido y repetir

la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con trastuzumab, a menos que los beneficios sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

- No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal y/o hepática para trastuzumab. En pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) se recomienda una dosis inicial reducida de 200 mg de tucatinib por vía oral dos veces al día.
- La dosis de tucatinib puede ser ajustada en caso de toxicidad, uso concomitante de algunos fármacos o en caso de insuficiencia hepática grave según la siguiente tabla:

Nivel de dosis	Dosis de tucatinib
Dosis inicial recomendada	300 mg dos veces al día
Primera reducción de la dosis	250 mg dos veces al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg dos veces al día
Tercera reducción de la dosis	150 mg dos veces al día
Tucatinib se debe suspender de forma permanente en pacientes que no toleren 150 mg por vía oral dos veces al día.	

- Modificaciones recomendadas de la dosis de tucatinib por reacciones adversas:

Reacción adversa	Gravedad	Modificación de la dosis de tucatinib
Diarrea	Grados 1 y 2	No es necesario modificar la dosis
	Grado 3 sin tratamiento antidiarreico	Iniciar o reforzar el tratamiento médico apropiado. Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1, después reanudar tucatinib al mismo nivel de dosis
	Grado 3 con tratamiento antidiarreico	Iniciar o reforzar el tratamiento médico apropiado. Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1, después reanudar tucatinib con el siguiente nivel de dosis más bajo
	Grado 4	Suspender tucatinib de forma permanente
Aumento de la ALT, AST o bilirrubina total	Grado 1 bilirrubina ( $>$ LSN a $1,5 \times$ LSN)	No es necesario modificar la dosis
	Grado 2 bilirrubina ( $>1,5$ a $3 \times$ LSN)	Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1, después reanudar tucatinib al mismo nivel de dosis
	Grado 3 ALT o AST ( $>$ 5 a $20 \times$ LSN) O BIEN Grado 3 bilirrubina ( $>$ 3 a $10 \times$ LSN)	Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1, después reanudar tucatinib con el siguiente nivel de dosis más bajo
	Grado 4 ALT o AST ( $>$ $20 \times$ LSN) O BIEN Grado 4 bilirrubina ( $>$ $10 \times$ LSN)	Suspender tucatinib de forma permanente
	ALT o AST $>$ $3 \times$ LSN Y Bilirrubina $>$ $2 \times$ LSN	Suspender tucatinib de forma permanente
Otras reacciones adversas	Grados 1 y 2	No es necesario modificar la dosis
	Grado 3	Interrumpir tucatinib hasta la recuperación a $\leq$ Grado 1, después reanudar tucatinib con el siguiente nivel de dosis más bajo
	Grado 4	Suspender tucatinib de forma permanente

Los grados están basados en los Criterios de Terminología Común para Reacciones Adversas del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.03  
 LSN = límite superior de la normalidad; ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa

► **REVISAR:**

- Hemograma.
- Función renal y hepática.
- Alteraciones de electrolitos: sodio, potasio, calcio, magnesio.
- Pruebas de función cardíaca. Evaluar su función antes de iniciar el tratamiento y realizar seguimiento hasta 2 años después de la última dosis de trastuzumab.

## ADMINISTRACIÓN

- El esquema de tratamiento presenta poder emetógeno mínimo (<30% de frecuencia de emesis).
- En la semana 1 trastuzumab se debe administrar en 90 minutos. Si el paciente no presenta ninguna reacción relacionada con la perfusión, desde la segunda infusión puede administrarse en 30 minutos.
- Se recomienda un periodo de observación, después de completar la primera administración de trastuzumab de 90 minutos. Si el paciente no presenta reacción relacionada con la perfusión después de las siguientes administraciones se aconseja vigilarlo al menos 30 minutos después de trastuzumab.
- Trastuzumab debe administrarse diluido en 250 mL de cloruro sódico 0,9%.
- Tucatinib se presenta en comprimidos de 150 mg y 50 mg. Debe tomarse la dosis prescrita con o sin alimentos en dos tomas al día (respetando 12 horas entre ambas) manteniendo el mismo horario cada día. En caso de que el paciente se olvide de tomar alguna dosis de tucatinib, debe tomar su siguiente dosis a la hora habitual prevista. Nunca debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

## MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- **INTERACCIONES:**
  - Tucatinib se metaboliza principalmente por el CYP2C8. Tucatinib es un inhibidor del CYP3A e inhibe los transportadores renales de la metformina y creatinina. Tucatinib es un sustrato de la glicoproteína P. Es recomendable que antes de iniciar tratamiento con tucatinib se revisen las interacciones con el tratamiento habitual del paciente y tras cada modificación, ya que algunas interacciones medicamentosas son relevantes. En la siguiente tabla se resumen según el metabolismo del medicamento concomitante:

Medicamento	Efecto	Mecanismo de acción	Manejo
Inductores moderados o potentes del CYP2C8 (ejemplo: rifampicina)	Disminuye la concentración de tucatinib y/o la eficacia	Aumenta el metabolismo de tucatinib	Evitar el uso concomitante
Inductores potentes del CYP3A4 (ejemplo: fenitoína, rifampicina)	Disminuye la concentración de tucatinib y/o la eficacia	Aumenta el metabolismo de tucatinib	Evitar el uso concomitante

Medicamento	Efecto	Mecanismo de acción	Manejo
Inhibidores moderados o potentes del CYP2C8 (ejemplo: clopidogrel, gemfibrozilo)	Aumenta la concentración de tucatinib y/o la eficacia	Disminuye el metabolismo de tucatinib	Evitar el uso concomitante con inhibidores potentes. Si la coadministración es necesaria, reducir la dosis de inicio de tucatinib a 100 mg dos veces al día e incrementar la monitorización de efectos adversos relacionados con tucatinib. Después de la interrupción del inhibidor potente de CYP2C8 y una vez han pasado 3 semividas de eliminación, reintroducir tucatinib a la dosis previa al inicio del tratamiento concomitante con el inhibidor. Si se coadministra con un inhibidor moderado, es recomendable aumentar la monitorización de efectos adversos.
Sustratos del CYP3A4 (ejemplo: ciclosporina, tacrolimus, benzodiazepinas, antagonistas de canales de calcio, algunos inhibidores HMG-CoA reductasa (estatinas)	Aumenta la concentración y/o toxicidad del sustrato	Disminuye el metabolismo del sustrato	Debe evitarse el uso concomitante de tucatinib con sustratos del CYP3A4, cuando los cambios mínimos de concentración pueden dar lugar a toxicidades graves o que supongan un riesgo vital. Si el uso concomitante es inevitable, la dosis del sustrato del CYP3A se debe reducir de acuerdo con la ficha técnica del medicamento concomitante.
Sustratos de glicoproteína P (ejemplo: verapamilo, digoxina, morfina, ondansetron)	Aumenta la concentración y/o toxicidad del sustrato	Aumenta la concentración del sustrato	Se debe considerar la posibilidad de reducir la dosis de los sustratos de la glicoproteína P (incluyendo sustratos sensibles en el intestino como dabigatrán) de acuerdo con la ficha técnica del medicamento concomitante. Además los sustratos de la glicoproteína P se deben administrar con precaución cuando los cambios mínimos de concentración pueden provocar toxicidades graves o que supongan un riesgo vital.

- Contraindicado el uso concomitante de tucatinib con colchicina por aumento de la exposición e incremento del riesgo de toxicidad fatal con colchicina.
- Evitar el uso concomitante con antraciclinas u otros fármacos cardiotóxicos. Si es necesario tratar al paciente con un régimen basado en antraciclinas, tener especial precaución hasta 28 semanas de la última dosis de trastuzumab, ya que según los estudios farmacocinéticos poblacionales trastuzumab puede permanecer en el torrente circulatorio hasta 7 meses después de finalizado el tratamiento por lo que aumentaría el riesgo de disfunción cardíaca.

## EFECTOS ADVERSOS

EFEECTO ADVERSO	RECOMENDACIÓN
Diarrea (muy frecuente, aunque la mayoría de los casos grados 1 y 2)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beber abundante agua a lo largo del día, repetidamente en pequeñas cantidades</li> <li>• Iniciar tratamiento con antidiarreicos ante la primera deposición diarreica (loperamida) y seguir la pauta prescrita</li> <li>• No tomar bebidas ni comidas con edulcorantes artificiales, café ni alcohol</li> <li>• Ingerir porciones de comida pequeñas varias veces al día, en lugar de sólo 2 ó 3 comidas abundantes</li> <li>• Beber como mínimo 6-8 vasos de líquidos al día cuando presente diarrea. Puede ser conveniente beber soluciones de rehidratación oral</li> <li>• Si aparece dolor abdominal, presencia de moco o sangre en heces, más de 7 deposiciones/día a pesar de tomar tratamiento antidiarreico según pauta indicada, consultar al médico</li> </ul>
Fatiga, astenia, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No conducir o manejar maquinaria peligrosa</li> <li>• Hacer ejercicio suave o moderado (ej. caminar 15 minutos/día)</li> <li>• Demorar las actividades poco importantes</li> <li>• Pedir ayuda a familiares o amigos para cuidado de casa, compra, cuidado de hijos o mascotas</li> </ul>
Hipertensión o hipotensión	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de la tensión frecuente</li> <li>• Dieta sin sal ni cafeína (en caso de hipertensión)</li> <li>• Consultar a su médico</li> </ul>
Pérdida de apetito o peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comer sus alimentos preferidos</li> <li>• Hacer comidas pequeñas y frecuentes durante todo el día</li> </ul>
Alteración función renal y/o hepática	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seguimiento analítico</li> </ul>
Irritación de la piel, rash, picor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Usar productos hidratantes sin perfume ni alcohol y jabones suaves</li> <li>• Proteger la piel del frío y del sol</li> <li>• Usar protección solar UVA y UVB con factor de protección elevado</li> </ul>
Artralgia, mialgias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Puede mejorar con la administración de paracetamol</li> </ul>
Alteraciones hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavarse las manos frecuentemente, siempre tras usar el baño</li> <li>• Cuidar la piel y la boca</li> <li>• Evitar aglomeraciones de personas y el contacto con personas enfermas</li> <li>• Acudir a urgencias si fiebre &gt; 38°C</li> </ul>
Arritmia, bradicardia, taquicardia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consulte al médico</li> </ul>
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cepillar los dientes tras cada comida</li> <li>• Utilizar un cepillo dental blando</li> <li>• Enjuagar la cavidad bucal con colutorio recomendado sin alcohol</li> <li>• Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos</li> </ul>
Cualquier otro síntoma: Dolor de estómago, orina oscura o cambio de color, esputos con sangre, moratones o sangrado, dolores musculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultar con su médico</li> </ul>
Reacciones de hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión</li> </ul>
Dolor en el pecho, dificultad respiratoria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acudir a urgencias</li> </ul>
Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuda al médico si T<sup>a</sup> &gt; 38°C</li> </ul>

## PRECAUCIONES

- ▶ Contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a tucatinib, trastuzumab, proteínas murinas o cualquiera de los excipientes de estos medicamentos.
- ▶ Cardiotoxicidad. Se han notificado descensos de la FEVI con fármacos que antagonizan la actividad HER2. Los pacientes deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radio isotópica (MUGA) o resonancia magnética. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del mismo hasta los 24 meses desde la última administración de trastuzumab. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con trastuzumab.
- ▶ Se han comunicado reacciones adversas pulmonares graves con trastuzumab por lo que hay que tener especial precaución en su utilización en pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones de enfermedad maligna avanzada o comorbilidades.
- ▶ Hepatotoxicidad. Al inicio del tratamiento se debe advertir a los pacientes de la posible hepatotoxicidad. Se debe monitorizar la función hepática (transaminasas, bilirrubina) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente según criterio clínico.
- ▶ Diarrea. Se han descrito casos de diarrea, algunos de ellos graves tales como deshidratación, hipotensión, lesión renal aguda y muerte, durante el tratamiento con tucatinib. Si se produce diarrea, se deben seguir las recomendaciones e iniciar tratamiento antidiarreico.
- ▶ Tucatinib contiene 55,3 mg de sodio por dosis de 300 mg. Esto es equivalente al 2,75% de la ingesta máxima diaria de sodio recomendada para un adulto. Este medicamento contiene 60,6 mg de potasio por dosis de 300 mg, lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes con dietas pobres en potasio (dietas con un contenido bajo de potasio).
- ▶ Reacciones relacionadas con la perfusión de trastuzumab. Se han notificado reacciones graves asociadas a la perfusión que incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera perfusión. Si aparece una reacción a la perfusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de todos los síntomas observados.
- ▶ Teratogenicidad. Las mujeres embarazadas deben ser informadas sobre el riesgo potencial para el feto con tucatinib y trastuzumab. A las mujeres en edad fértil se les debe aconsejar que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y hasta por lo menos 1 semana después de la última dosis en el caso de tucatinib y hasta al menos 7 meses después de la última administración de trastuzumab. También se debe aconsejar a los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante y hasta por lo menos 1 semana después de la última dosis del tratamiento de tucatinib.
- ▶ Los hombres en tratamiento con tucatinib no deberían donar semen durante el tratamiento hasta al menos una semana después de la última dosis.
- ▶ La excreción de tucatinib y trastuzumab en la leche materna es probable por lo que la lactancia no es recomendable durante el tratamiento y hasta al menos 1 semana después de la última dosis de tucatinib y hasta los 7 meses tras finalizar trastuzumab.

## EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Informar al paciente que avise si durante la administración del tratamiento se encuentra mareado o con alguna molestia para actuar rápido en caso de reacción relacionada con la perfusión.
- ▶ Para prevenir el daño en caso de producirse extravasación en la administración, explicar al paciente que debe avisar inmediatamente a un enfermero si durante la infusión nota dolor o quemazón en el lugar de inyección, aunque trastuzumab está clasificado como no agresivo en caso de extravasación.
- ▶ Incidir en la importancia de seguir las recomendaciones de control de las diarreas si aparecen.
- ▶ Acudir a urgencias si  $T^a > 38^{\circ}\text{C}$ , dolor en el pecho o dificultad para respirar.
- ▶ Consulte antes de tomar un nuevo medicamento, medicina complementaria o complementos dietéticos.
- ▶ Se recomienda usar gel de baño sin detergente, cremas hidratantes emolientes y champú suave.
- ▶ Tucatinib debe conservarse a temperatura ambiente, alejado de la humedad, el calor y la luz. Debe conservar los comprimidos en el envase original. Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua, sin masticar, ni chupar, ni disolverlos. Deben tomarse aproximadamente con 12 horas de diferencia, a la misma hora todos los días, con o sin comidas. Evite el contacto con la piel. Lávese las manos antes y después de cada toma.
- ▶ No hay que tomar la dosis si se olvida una toma. El paciente debe continuar su tratamiento con la siguiente dosis programada. Nunca debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.
- ▶ En caso de vómito, no debe tomar otra dosis y el paciente debe continuar su tratamiento con la siguiente dosis programada.
- ▶ El paciente debe adoptar 2 medidas anticonceptivas si él o su pareja están en edad fértil.

## 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.



1. Cancer today [Internet]. [citado 10 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Feliu J, Casado E, Sereno M. Cáncer de colon localizado. En: *Oncología Clínica Volumen 2* González Barón, M Ed. González Barón M. Madrid: Momento Médico Iberoamericana, SL; 2010. p. 263-83.
3. Gómez España M, Méndez Vidal M, Aranda Aguilar E. Cáncer de colon. En: *Tratado de oncología* Cortés-Funes H, Colomer Bosch R Ed. Barcelona: P. Permanyer; p. 711-54.
4. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. enero de 2023;34(1):10-32.
5. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. noviembre de 2020;31(11):1491-505.
6. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. octubre de 2020;31(10):1291-305.
7. Grávalos Castro C. Guía Clínica de diagnóstico y tratamiento del carcinoma colorrectal [Internet]. OncoSur: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid; 2009 [citado 10 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.oncosur.org/images/guias/pdf/Guia-clinica-de-diagnostico-y-tratamiento-del-Carcinoma-Colorrectal.pdf>
8. BOE-A-2014-11444 Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. [Internet]. [citado 15 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2014-11444>
9. Cavalieri C. Lower Gastrointestinal and pancreatic cancers. En: *Oncology pharmacy preparatory Course*. American Society of Health-System Pharmacists, Inc. and American College of Clinical Pharmacy. Bethesda; 2022.
10. Cavalieri C. Lower gastrointestinal and pancreatic cancers. 2022;1-44.
11. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th edition. Oxford: John Wiley & Sons, Inc; 2016.
12. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa [Internet]. AEMPS; [citado 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>

13. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol.* febrero de 1997;15(2):808-15.
14. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 1 de noviembre de 2001;19(21):4097-106.
15. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer Abstracted from: Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Multicenter international study of oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51. *Cancer Treat Rev.* diciembre de 2004;30(8):711-3.
16. Uncu D, Aksoy S, Çetin B, Yetişyiğit T, Özdemir N, Berk V, et al. Results of adjuvant FOLFOX regimens in stage III colorectal cancer patients: retrospective analysis of 667 patients. *Oncology.* 2013;84(4):240-5.
17. Akdeniz N, Kaplan MA, Uncu D, İnanç M, Kaya S, Dane F, et al. The comparison of FOLFOX regimens with different doses of 5-FU for the adjuvant treatment of colorectal cancer: a multicenter study. *Int J Colorectal Dis.* junio de 2021;36(6):1311-9.
18. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 10 de abril de 2011;29(11):1465-71.
19. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer. Version 3.2023 – May 26, 2023 [Internet]. [citado 4 de julio de 2023]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf)
20. Feliú Batllé J, Casado Sáenz E, Belda Iniesta C. Cáncer de recto. En: Tratado de oncología Cortés-Funes H, Colomer Bosch R Ed. Barcelona: P. Permanyer; 2009. p. 755-72.
21. Aviño Tarazona V, Carrillo de Albornoz Soto R, Mediano Rambla M, Ramirez Daflós P. Guía GEODA Neoplasias Digestivas. Grupo GEODA; 2021.
22. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* agosto de 2016;27(8):1386-422.
23. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2008;26(12):2006-12.
24. Van Cutsem E, Hoff PM, Harper P, Bukowski RM, Cunningham D, Dufour P, et al. Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer.* 22 de marzo de 2004;90(6):1190-7.
25. Koopman M, Antonini NF, Douma J, Wals J, Honkoop AH, Erdkamp FL, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecán, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 14 de julio de 2007;370(9582):135-42.

26. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. agosto de 2000;18(16):2938-47.
27. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecán combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 25 de marzo de 2000;355(9209):1041-7.
28. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbiicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecán plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol*. 20 de octubre de 2007;25(30):4779-86.
29. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecán (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecán (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 1 de mayo de 2007;25(13):1670-6.
30. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1 de mayo de 2007;25(13):1658-64.
31. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalcborg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 15 de noviembre de 2007;357(20):2040-8.
32. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 18 de junio de 2011;377(9783):2103-14.
33. Guren TK, Thomsen M, Kure EH, Sorbye H, Glimelius B, Pfeiffer P, et al. Cetuximab in treatment of metastatic colorectal cancer: final survival analyses and extended RAS data from the NORDIC-VII study. *Br J Cancer*. 9 de mayo de 2017;116(10):1271-8.
34. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. octubre de 2013;14(11):1077-85.
35. Denda T, Takashima A, Gamoh M, Iwanaga I, Komatsu Y, Takahashi M, et al. Combination therapy of bevacizumab with either S-1 and irinotecán or mFOLFOX6/CapeOX as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (TRICOLORE): Exploratory analysis of RAS status and primary tumour location in a randomised, open-label, phase III, non-inferiority trial. *Eur J Cancer*. septiembre de 2021;154:296-306.
36. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, Peeters M, Lenz HJ, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol*. 1 de agosto de 2017;28(8):1713-29.
37. Pietrantonio F, Cremolini C, Aprile G, Lonardi S, Orlandi A, Mennitto A, et al. Single-Agent Panitumumab in Frail Elderly Patients With Advanced RAS and BRAF Wild-Type Colorectal Cancer: Challenging Drug Label to Light Up New Hope. *Oncologist*. noviembre de 2015;20(11):1261-5.
38. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecán) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecán) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 27 de marzo de 2006;94(6):798-805.

39. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* octubre de 2015;16(13):1306-15.
40. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, et al. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecán Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. *J Clin Oncol.* 1 de septiembre de 2022;40(25):2878-88.
41. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 3 de diciembre de 2020;383(23):2207-18.
42. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol.* 1 de diciembre de 2009;27(34):5727-33.
43. Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, Dietrich D, Brauchli P, Baertschi D, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol.* abril de 2015;26(4):709-14.
44. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Miceli R, Lonardi S, Raimondi A, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1 de septiembre de 2019;5(9):1268-75.
45. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 20 de abril de 2007;25(12):1539-44.
46. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* enero de 2013;14(1):29-37.
47. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecán improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 1 de octubre de 2012;30(28):3499-506.
48. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* mayo de 2015;16(5):499-508.
49. André T, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. *Ann Oncol.* octubre de 2022;33(10):1052-60.
50. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol.* 1 de febrero de 2021;39(4):273-84.

51. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 26 de enero de 2013;381(9863):303-12.
52. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 14 de mayo de 2015;372(20):1909-19.
53. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 4 de mayo de 2023;388(18):1657-67.
54. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1 de abril de 2008;26(10):1626-34.
55. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 23 de octubre de 2008;359(17):1757-65.
56. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecán in irinotecán-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 22 de julio de 2004;351(4):337-45.
57. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. junio de 2016;17(6):738-46.
58. Siegel R, Werner RN, Koswig S, Gaskins M, Rödel C, Aigner F, et al. Clinical Practice Guideline: Anal Cancer—Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Dtsch Arztebl Int*. 2 de abril de 2021;118(13):217-24.
59. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 15 de julio de 2004;101(2):270-80.
60. Krzowska-Firyoch J, Lucas G, Lucas C, Lucas N, Pietrzyk Ł. An overview of Human Papillomavirus (HPV) as an etiological factor of the anal cancer. *J Infect Public Health*. 2019;12(1):1-6.
61. Rao S, Guren MG, Khan K, Brown G, Renehan AG, Steigen SE, et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. septiembre de 2021;32(9):1087-100.
62. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. mayo de 2012;13(5):487-500.
63. Serup-Hansen E, Linnemann D, Skovrider-Ruminski W, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. Human papillomavirus genotyping and p16 expression as prognostic factors for patients with American Joint Committee on Cancer stages I to III carcinoma of the anal canal. *J Clin Oncol*. 10 de junio de 2014;32(17):1812-7.
64. Uronis HE, Bendell JC. Anal cancer: an overview. *Oncologist*. mayo de 2007;12(5):524-34.
65. Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ. Carcinoma of the anal canal. *N Engl J Med*. 16 de marzo de 2000;342(11):792-800.
66. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med*. 15 de octubre de 1987;317(16): 973-7.

## BIBLIOGRAFÍA

67. Renehan AG, O'Dwyer ST. Initial management through the anal cancer multidisciplinary team meeting. *Colorectal Dis.* febrero de 2011;13 Suppl 1:21-8.
68. Johnsson A, Leon O, Gunnlaugsson A, Nilsson P, Höglund P. Determinants for local tumour control probability after radiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol.* agosto de 2018;128(2):380-6.
69. Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol.* octubre de 2014;40(10):1165-76.
70. Ott PA, Elez E, Hirt S, Kim DW, Morosky A, Saraf S, et al. Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol.* 1 de diciembre de 2017;35(34):3823-9.



CON LA COLABORACIÓN DE:

