



Revisión de fármacos:
cáncer de próstata
y **cáncer renal**



**Entrevista clínica y atención farmacéutica
al paciente oncohematológico**

© 2024 SEFH- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

© Freepik (Imagen de portada)

ISBN: 978-84-09-66972-1

La presente publicación se ha desarrollado gracias a la colaboración de: Pfizer, Ipsen, Kiowa y Oncopeptides. Las entidades colaboradoras no han participado en la redacción, ni revisión de su contenido, que ha sido elaborado de forma independiente.

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

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



SEFH. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
C/ de Serrano, 40, 2º Dcha., 28001 - Madrid. España
www.sefh.es



Revisión de fármacos: **cáncer de próstata** y **cáncer renal**

**Entrevista clínica y atención farmacéutica
al paciente oncohematológico**



PRIMERA EDICIÓN:

Coordinadoras del documento

Beatriz Bernárdez Ferrán

Board Certified Oncology Pharmacist, Facultativa Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

Irene Mangues Bafalluy

Board Certified Oncology Pharmacist, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

M. Estela Moreno Martínez

Board Certified Oncology Pharmacist, Adjunta de Farmacia, Equipo Atención Farmacéutica Onco-Hematología, Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Autores del documento

David Conde Estévez

Board Certified Oncology Pharmacist, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Barcelona IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques), Barcelona.

Margarita Garrido Siles

Board Certified Oncology Pharmacist, Facultativa Especialista Farmacia Hospitalaria, Unidad de Farmacia Oncológica, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga.

Paula de Juan-García Torres

Board Certified Oncology Pharmacist, Facultativa Especialista de Área, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario, Guadalajara.

José Antonio Marcos Rodríguez

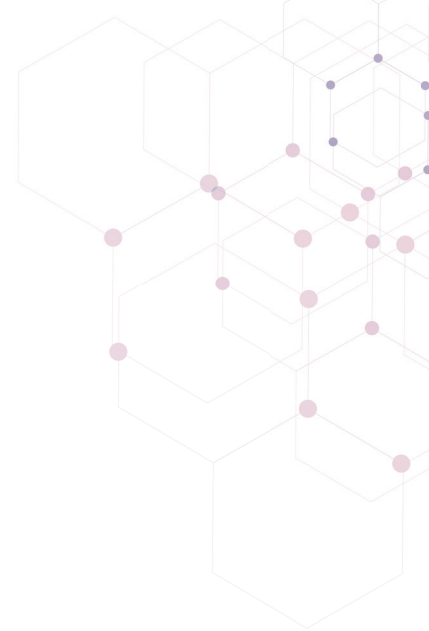
Board Certified Oncology Pharmacist, Área Onco-Hematología, Unidad de Gestión Clínica Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Virginia Martínez Callejo

Board Certified Oncology Pharmacist, Facultativa Especialista de Área, Farmacia Oncológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

M. Ángeles Parada Aradilla

Board Certified Oncology Pharmacist, Área Onco-Hematología, Hospital Comarcal Sant Jaume de Calella, Corporació de Salut del Maresme i la Selva, Calella, Barcelona



SEGUNDA EDICIÓN:

Coordinadora del documento

Marta Gilabert Sotoca

Board Certified Oncology Pharmacist, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Autores del documento

Marc Bitlloch Obiols

Facultativo/a Especialista de Farmacia Hospitalaria. Unidad de Farmacia Oncohematológica. Servicio de Farmacia. Instituto Catalán de Oncología (ICO). Badalona

Fernando Do Pazo Oubiña

Board Certified Oncology Pharmacist, Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitari Son Espases.

Javier Martínez Benavides.

Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Facultativo Especialista de Farmacia Hospitalaria, Unidad de Evaluación, Selección y Política del Medicamento, Servicio de Farmacia, Instituto Catalán de Oncología.

Neus Pons Llobet

Board Certified Oncology Pharmacist, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Sagrat Cor, Barcelona.

Judith Rius Perera

Board Certified Oncology Pharmacist, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida.

Laura Soriano Gutierrez

Board Certified Oncology Pharmacist, Unidad de Farmacia Oncohematológica, Servicio de Farmacia, Consorci Corporació Sanitària Parc Tauli, Sabadell.

Índice de autores

ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FICHAS	8
LISTADO DE ABREVIATURAS	9
1. Cáncer de Próstata	11
1.1. Introducción	11
1.2. Fisiopatología	11
1.3. Factores de riesgo	11
1.4. Signos y síntomas	11
1.5. Historia natural de la enfermedad	11
1.6. Diagnóstico	12
1.7. Tratamiento	12
2. Cáncer renal	32
2.1. Introducción	32
2.2. Fisiopatología	32
2.3. Factores de riesgo	32
2.4. Signos y síntomas	32
2.5. Historia natural de la enfermedad	32
2.6. Diagnóstico	33
2.7. Tratamiento	33
BIBLIOGRAFÍA	64
RECURSOS DE INFORMACIÓN	69

Índice de tablas

Tabla 1.	Agonistas de LHRH y sus efectos adversos	13
Tabla 2.	Parámetros a tener en cuenta durante el seguimiento del tratamiento farmacológico en el cáncer de próstata	15
Tabla 3.	Efectos adversos más relevantes y su manejo en el tratamiento del cáncer de próstata	15
Tabla 4.	Parámetros a tener en cuenta para ajustar la dosis y monitorizar la toxicidad durante el tratamiento del cáncer renal	36
Tabla 5.	Efectos adversos más relevantes y su manejo de los antineoplásicos orales en el cáncer renal	36
Tabla 6.	Efectos adversos más relevantes de los tratamientos con inmunoterapia.	37

Índice de fichas

Ficha 1.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con abiraterona	17
Ficha 2.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con enzalutamida	19
Ficha 3.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con apalutamida	22
Ficha 4.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con darolutamida	24
Ficha 5.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con docetaxel	26
Ficha 6.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con cabazitaxel	28
Ficha 7.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con radio-223	30
Ficha 8.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con sunitinib	38
Ficha 9.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con pazopanib	40
Ficha 10.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con temsirolimus	42
Ficha 11.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con tivozanib	44
Ficha 12.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con ipilimumab + nivolumab	46
Ficha 13.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con pembrolizumab	50
Ficha 14.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con everolimus	53
Ficha 15.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con axitinib	55
Ficha 16.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con sorafenib	57
Ficha 17.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con nivolumab	59
Ficha 18.	Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con cabozantinib	62

Listado de abreviaturas

CCR	Carcinoma de células renales
CPHSm	Cáncer de próstata metastásico hormon sensible
CPRC	Cáncer de próstata resistente a la castración
CPRC M0	Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico
CPRCm	Cáncer de próstata resistente a la castración metastásico
ECG	Electrocardiograma
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico pirúvica
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IFN	Interferón
IL	Interleukina
IM	Intramuscular
LDH	Lactato deshidrogenasa
LHRH	Hormona liberadora de la hormona luteinizante
mTOR	Diana de la rapamicina en las células de mamífero
OTC	Medicamento de venta libre
PD1	Receptor de muerte programada 1
PSA	Antígeno prostático específico
PSDAT	Tiempo de duplicación de PSA
RMN	Resonancia magnética nuclear
SC	Subcutáneo
TA	Tensión arterial
TAC	Tomografía computarizada
TDA	Terapia de deprivación androgénica
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
ULN	Upper limit of normal
VEGFR	Receptores de factor de crecimiento endotelial

1. Cáncer de próstata

1.1. Introducción

El cáncer de próstata se encuentra entre los tumores más frecuentemente diagnosticados en España. En el año 2020, según datos de Globocan, fue el cuarto tumor más frecuentemente diagnosticado con 1.414.259 casos nuevos a nivel mundial, por detrás del cáncer de mama, pulmón y colon²⁸. Sin embargo, si fragmentamos su incidencia por sexo, en España en 2022 fue el tumor más frecuente en varones estimando 30.884 casos nuevos diagnosticados²⁹.

En cuanto a mortalidad, el cáncer de próstata ocupa un discreto lugar (5.922 muertes en 2020) con una tendencia descendente (3% en los últimos 10 años)²⁸. Sin embargo, y pese a que las cifras de mortalidad por cáncer son muy elevadas, los estudios indican que la supervivencia de los pacientes oncohematológicos ha aumentado de forma continua en los últimos años en todos los países europeos. Esto es especialmente relevante para el cáncer de próstata, probablemente debido al diagnóstico precoz³².

1.2. Fisiopatología

El cáncer de próstata está estrechamente relacionado con el receptor androgénico y los andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona). En concreto, el inicio y la progresión del cáncer de próstata están relacionados con una desregulación de muchas vías de transducción de señales, pero aún no se han descrito los genes exactos y vías concretas implicadas. El receptor androgénico es el que mejor está estudiado.

1.3. Factores de riesgo

Los factores de riesgo del cáncer de próstata son la edad (con una media al diagnóstico de 66 años), la raza (más común en afroamericanos y menos común en asiáticos) y una historia familiar de cáncer de próstata. Otros probables factores de riesgo son la dieta (un alto contenido en grasas parece aumentar el riesgo), la obesidad y la ocupación laboral.

1.4. Signos y síntomas

Suele ser asintomático en las primeras fases de la enfermedad. Cuando la enfermedad está algo más avanzada suelen aparecer alteraciones en la micción, impotencia, edema en las extremidades inferiores, anemia y pérdida de peso.

1.5. Historia natural de la enfermedad

El cáncer de próstata suele ser indolente y asintomático en las fases tempranas. La extensión de la enfermedad puede ser local, vía linfática o a ganglios linfáticos. Las metástasis suelen ser óseas (80%), aunque también se han descrito en hígado y pulmón.

En una primera fase de la enfermedad hablaremos de cáncer de próstata hormonosensible (CPHS) donde con la TDA se conseguirá mantener controlado el PSA. Con el tiempo se puede perder la respuesta al bloqueo hormonal y observar un aumento del PSA, categorizado como cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRC).

1.6. Diagnóstico

- Historia, examen físico, PSA, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), ecografía transrectal (TRUS) y gammagrafía ósea.
- Biopsia de próstata
- Histología: en un 99% de los casos se trata de un adenocarcinoma.
- Escala de Gleason (puntuación de 2 a 10)
 - Puntuaciones de 2 a 4 son de lento crecimiento, tumores bien diferenciados.
 - Puntuaciones de 8 a 10 son tumores más agresivos y pobremente diferenciados.
 - Cuanta más alta es la puntuación, más alta es la probabilidad de expansión extracapsular.

1.7. Tratamiento

El tratamiento se basa en el estadio de la enfermedad, pero también por estratificaciones de riesgo³³.

Enfermedad localizada (T1a-c, T2a-c, N0M0)

El tratamiento dependerá también de la edad del paciente, de su estado clínico y de sus preferencias.

- Seguimiento activo: se basa en la premisa de que el cáncer de próstata es una enfermedad benigna e indolente. Este seguimiento estrecho es apropiado para pacientes con enfermedad de bajo grado y permite retrasar el inicio de tratamiento activo en el momento en que se evidencie progresión de la enfermedad. Evaluación cada 6 meses de los niveles de PSA, tacto rectal y biopsia cada 12 meses.
- Observación: adecuado en pacientes no candidatos a tratamiento con intención curativa (esperanza de vida menor de 5-10 años). Evaluación cada 6 meses y si aumentan los niveles de PSA o aparecen síntomas ofrecer tratamiento paliativo.
- Prostatectomía radical: es un tratamiento curativo si el tumor está confinado en la próstata. Se reserva para pacientes con una esperanza de vida superior a 10 años³⁴.
- Radioterapia: incluye tanto la radioterapia externa como la braquiterapia (implante radioactivo permanente o temporal). Es otra opción de tratamiento curativo.
- Terapia de deprivación androgénica: tiene como objetivo inducir niveles de castración de testosterona (< 50 ng/dL).
 - Castración quirúrgica: orquiectomía
 - Castración química: análogos de LHRH (leuprorelina³⁵, goserelina, triptorelina) o antagonistas.

Enfermedad localmente avanzada (T3 y T4)

- Radioterapia +/- terapia hormonal concomitante/adyuvante/neoadyuvante
- Prostatectomía radical con disección de ganglios linfáticos pélvicos +/- terapia hormonal concomitante/adyuvante/neoadyuvante

Enfermedad recurrente o metastásica

- Criterios para iniciar terapia de deprivación androgénica (TDA):
 - PSA > 50 ng/dL
 - Velocidad PSA o tiempo de duplicación del PSA rápido
 - Esperanza de vida larga

- Recurrencia de PSA sin evidencia de enfermedad metastásica (recurrencia bioquímica) puede ser tratado con radioterapia con o sin TDA u observación.

Terapia hormonal

- Orquiectomía bilateral
- Agonistas LHRH

Debido al mecanismo de regulación negativo de la hipófisis, la exposición prolongada a un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina u hormona luteinizante inhibe la liberación de dicha hormona reduciendo la síntesis de testosterona a niveles de castración.

Estos fármacos producen al inicio del tratamiento un aumento transitorio de la producción de testosterona que puede ocasionar aparición o empeoramiento de la sintomatología previa (dolor óseo, hematuria, obstrucción uretral...). La administración de un antagonista androgénico (bicalutamida) durante 2-4 semanas, iniciando 3-7 días antes del agonista evita que este aumento de testosterona agrave la sintomatología (flare up).

- Antiandrógenos de primera generación: flutamida, bicalutamida. Sólo se pueden usar en combinación con análogos de LHRH.

Tabla 1. Agonistas de LHRH y sus efectos adversos

Fármacos	Dosis	Efectos adversos
Goserelina	3,6 mg SC mensual 10,8 mg SC cada 12 semanas	<i>Eventos agudos:</i> flare tumoral, ginecomastia, sofocos, disfunción eréctil, edema, reacciones en punto de inyección, etc. <i>A largo plazo:</i> osteoporosis, fractura, obesidad, resistencia a la insulina, alteración en los lípidos, aumento del riesgo de diabetes y eventos cardiovasculares.
Leuprorelina	7,5 mg IM/SC mensual 22,5 mg IM/SC cada 3 meses 45 mg IM/SC cada 6 meses	
Triptorelina	3,75 mg IM mensual 11,25 mg IM cada 3 meses 22,5 mg IM cada 6 meses	

***NOTA IMPORTANTE:** Es esencial verificar que no queda polvo sin suspender en el vial. La suspensión obtenida se extrae de nuevo con la jeringa, sin invertir el vial. A continuación, se cambia la aguja de reconstitución y se utiliza la aguja para inyección (20 G, con dispositivo de seguridad) para administrar el producto.

- Antagonistas de LHRH: a diferencia de los agonistas LHRH, no inducen un aumento inicial de las concentraciones de testosterona.

Degarelix (resolución negativa de financiación en diciembre 2023). Se administra vía subcutánea.

Relugolix: indicado en CPHS avanzado (indicación pendiente de resolución de financiación en diciembre de 2023). Se administra vía oral. No se ha estudiado su combinación con otros fármacos inhibidores del eje androgénico (abiraterona, enzalutamida, apalutamida) o quimioterapia con docetaxel.

Terapias sistémicas

a) Docetaxel + prednisona

Docetaxel es un agente quimioterápico de la familia de los taxanos que actúa inhibiendo la mitosis celular. Se empezó a utilizar en pacientes con CPRC pero actualmente ya se ha incorporado al entorno hormonosensible.

b) Abiraterona + prednisona

La abiraterona es uno de los inhibidores selectivos de la biosíntesis de andrógenos. Bloquea el citocromo p450 CYP17, una enzima que participa en la biosíntesis de testosterona. La prednisona ayuda a bloquear la retroalimentación positiva a nivel hipofisario por déficit de cortisol. De esta manera, se disminuye la posibilidad de sufrir un aumento de tensión arterial, que haya retención de líquidos o hipopotasemia^{37,38}.

c) Enzalutamida

Es un inhibidor del receptor androgénico. Bloquea la unión androgénica y la subsiguiente translocación del receptor al núcleo de la célula prostática y su unión al DNA. Enzalutamida inhibe el reclutamiento del coactivador. Tiene un metabolito activo con una actividad similar^{39,40}.

d) Cabazitaxel + prednisona

Es un derivado de los taxanos que inhibe la despolimerización de los microtúbulos⁴¹. Ha demostrado actividad en modelos tumorales resistentes a docetaxel. Por eso, su uso está posicionado tras progresión a docetaxel.

e) Apalutamida

Es un inhibidor selectivo del receptor androgénico (RA) que se une directamente al dominio de unión de ligando del receptor. Evita la translocación al núcleo del RA, inhibe la unión del ADN, impide la transcripción mediada por el RA y carece de actividad agonista del receptor androgénico. El tratamiento con apalutamida reduce la proliferación de las células tumorales y aumenta la apoptosis.

f) Darolutamida

Es un inhibidor del receptor androgénico (RA), que se une con alta afinidad directamente al dominio de unión de ligando del receptor. Inhibe competitivamente la unión de los andrógenos, la translocación nuclear del RA y la transcripción mediada por el RA. Su metabolito principal (Keto darolutamida), presenta actividad in vitro similar a la de darolutamida.

g) Otros tratamientos:

Radio-223: es un radiofármaco emisor alfa que se une selectivamente a las áreas con metástasis óseas⁴².

Sipuleucel-T: No está disponible en España. Es un fármaco que actúa por inmunoterapia celular activa⁴³.

Lutecio 177 vipivotida tetraxetan: No está disponible en España. Es un radionucleido que está vinculado a un ligando de molécula pequeña que se dirige y se une con gran afinidad a PSMA, una proteína transmembrana que se expresa en gran medida en el cáncer de próstata.

Parámetros para monitorizar la de efectividad de los tratamientos

- PSA: no tener en cuenta los niveles iniciales hasta que hayan pasado 12 semanas del inicio de tratamiento.
- Pruebas de imagen: RMN, TAC, gammagrafía ósea.
- Dolor musculoesquelético.

Antes del inicio de cualquier terapia sistémica, se deberá confirmar una correcta castración química, con niveles de testosterona inferiores a 50 ng/ml.

Tabla 2. Parámetros a tener en cuenta durante el seguimiento del tratamiento farmacológico en el cáncer de próstata

	ABI	DOC	ENZ	CAB	APA	DAR
Hb (g/dL)		X		X	X	X
Neutrófilos (*10 ⁶ cel/L)		X		X	X	X
Plaquetas (*10 ⁶ cel/L)		X		X	X	X
GOT (U/L)	X	X			X	X
GPT (U/L)	X	X			X	X
Bilirrubina (mg/dL)	X	X			X	X
Tensión arterial	X		X		X	X
Electrolitos en sangre	X (K)				X (Ca, Mg, P)	
TSH (U/L)					X	
Filtrado glomerular (mL/min)					X	X
Glucemia, Lípidos colesterol	X (glucemia)	X (glucemia)		X (glucemia)	X	

ABI: Abiraterona; APA: Apalutamida; CAB: Cabazitaxel; DAR: Darolutamida; DOC: Docetaxel; ENZ: Enzalutamida

Tabla 3. Efectos adversos más relevantes y su manejo en el tratamiento del cáncer de próstata

Efecto adverso	ANEQ (frecuencia)	Recomendaciones
Fatiga, debilidad	ABI (39%), APA (26%), CAB (25), DAR (12%), DOC (29%), ENZ (34%)	
Náuseas / Vómitos	CAB (25%), DAR (5%), DOC (23%)	
Diarrea	APA (16%), CAB (42%), DAR (7%), DOC (37%), ENZ (21%)	
Estreñimiento	DAR (6%), DOC (18%), ENZ (23%)	
Cefalea	ENZ (12%)	
Hipertensión arterial	ABI (22%), APA (22%), DAR (7%), ENZ (12%)	
Rash, sequedad piel	APA (26%)	<ul style="list-style-type: none"> - Mantener la piel hidratada - Evitar baños con agua caliente. Mejor ducha con agua templada - Usar champús y jabones y suaves
Neutropenia	CAB (88%), DOC (Grado 4: 76%)	
Infecciones	DAR (5%)	

ABI: Abiraterona; APA: Apalutamida; CAB: Cabazitaxel; DAR: Darolutamida; DOC: Docetaxel; ENZ: Enzalutamida

Ficha 1. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con **abiraterona** **ABIRATERONA + PREDNISONA**

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre hombre).
- ✓ ECOG ____.
- ✓ Indicación:
 - Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
 - CPRCm que ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.
 - Cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con TDA en pacientes que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con Docetaxel. Financiación restringida a diciembre 2023: La consideración de alto riesgo supone que el paciente presente al menos dos de las siguientes tres características: Gleason 8-10, al menos 3 metástasis óseas y al menos una metástasis visceral.
 - Otros (fuera de indicación) ____

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 2 comprimidos de 500 mg en una sola dosis diaria de abiraterona. Además, junto a ella, se ha de tomar una dosis de prednisona de 10 mg al día* (CPRCm) o 5 mg al día (CPHSm).
* se puede dividir la dosis a 5 mg /12 horas.
- ✓ Duración de tratamiento: tomar diariamente hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- ✓ Comprobar:
 - GOT (U/L).
 - GPT (U/L).
 - Bilirrubina (mg/dL).

} Posibles ajustes: 500 mg al día cuando los valores vuelvan a la normalidad tras una elevación de 5 ULN.

 - Potasio: interrumpir administración de abiraterona si $[K]_{\text{sangre}} < 3 \text{ mmol/L}$.
 - Tensión arterial: interrumpir el tratamiento si la TA > 200/110 mm Hg.
 - Glucemias en el caso de diabéticos.
 - PSA.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Administrar abiraterona en ayunas (una hora antes de la comida o dos horas después).
- ✓ Administrar prednisona junto a las comidas.
- ✓ Fijar hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ En caso de vómitos, tomar de nuevo el fármaco si no han transcurrido más de 30 minutos desde la última administración.
- ✓ En caso de olvido de una dosis diaria, tomar la medicación tan pronto como sea posible, excepto si se encuentra ya próximo a la toma de la siguiente dosis (por lo menos 12 horas). Nunca tomar una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:

- Sustrato del CYP3A4. Evitar emplear inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital y Hierba de San Juan).
- Inhibidor potente de CYP2C8 y CYP2D6. Evitar usar medicamentos metabolizados por el CYP2D6 (p.ej. metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol).
- Se recomienda tener precaución con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como por ejemplo los antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.
- Está contraindicado con espironolactona (es capaz de unirse al receptor androgénico).

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga (39%)	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Edema (hinchazón de piernas y manos) (28%)	- Elevar piernas si está descansando - Evitar ropa ajustada
Hipopotasemia (17%)	- Control de potasio en sangre
Hipertensión (22%)	- Control de tensión arterial frecuente - Consulte al médico
Infección urinaria (7-12%)	- Control de temperatura axilar - Consultar al médico en caso de síntomas de infección urinaria (disuria, fiebre, ...)

- ✓ Como consecuencia de la administración de prednisona, pueden producirse efectos a corto y largo plazo:
 - Efectos a corto plazo: retención de líquidos, dehiscencia postoperatoria.
 - Efectos a largo plazo: acné, hirsutismo, menor absorción de calcio, hipertensión.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz hasta una semana después de dejar de tomar abiraterona.
- ✓ Los comprimidos contienen lactosa y sodio.

ADHERENCIA

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

Ficha 2. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con enzalutamida

ENZALUTAMIDA

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre hombre).
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - Cáncer de próstata metastásico resistente (CPRC) a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada.
 - CPRCm que ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.
 - CPRC no metastático de alto riesgo. Financiación restringida a diciembre 2023 a los siguientes criterios:
 - Tiempo de duplicación de PSA (PSDAT) < 6 meses).
 - PSA \geq 2 ng/ml y testosterona < 50 ng/dl.
 - Sin evidencia previa o presente de enfermedad metastásica, mediante el diagnóstico con las mejores pruebas de detección disponibles.
 - ECOG 0-1.
 - Valoración geriátrica de los pacientes potencialmente frágiles.
 - Análisis de las comorbilidades del paciente.
 - Consideración de la medicación concomitante.
 - Cáncer de próstata hormonosensible metastático (CPHSm) en combinación con TDA
 - Financiación restringida a diciembre 2023 a pacientes que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con Docetaxel.
 - Otros (fuera de indicación) ____

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 160 mg (4 comprimidos de 40 mg o 2 comprimidos de 80 mg) una vez al día.
- ✓ Duración de tratamiento: tomar diariamente hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
- ✓ Comprobar:
 - En caso de administración conjunta con inhibidores de CYP2C8, la dosis de enzalutamida se debe reducir a 80 mg una vez al día. Cuando el inhibidor se retire, la dosis de enzalutamida debe volver a su situación inicial.
 - No es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Administrar con o sin comidas.
- ✓ Fijar una hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ En caso de olvido de una dosis diaria de enzalutamida, se puede administrar dentro de las 12h siguientes. En caso de sobrepasar este límite, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis diarias habituales (nunca doblar dosis).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar medicación incluyendo OTC y medicina complementaria/dietéticos.

- ✓ Interacciones:
 - Sustrato del CYP2C8. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP2C8 (p.ej. gemfibrozilo) siempre que sea posible.
 - Inductor potente de CYP3A4, moderado de CYP2C9 y CYP2C19. Evitar usar medicamentos metabolizados por estas enzimas (p.ej. fentanilo, tramadol, claritromicina, doxiciclina, cabazitaxel, acenocumarol warfarina, carbamazepina, clonazepam, fenitoína, primidona, ácido valproico, haloperidol, bisoprolol, propranolol, diltiazem, felodipino, nicardipino, nifedipino, verapamilo, digoxina, dexametasona, prednisolona, indinavir, ritonavir, diazepam, midazolam, zolpidem, atorvastatina, simvastatina, levotiroxina).
 - Se recomienda tener precaución con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como por ejemplo los antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga (34%)	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Artralgia (14%)	- Consulte al médico. Puede probar a tomar paracetamol cada 6/8 h (máx. 4 g/día) o ibuprofeno para un dolor moderado
Edema (hinchazón piernas y manos)	- Elevar piernas si está descansando - Evitar ropa ajustada
Hipertensión	- Control de tensión arterial frecuente - Consulte al médico
Sofocos (20%)	- Tomar enzalutamida por la noche - Si interfiere en el sueño, tomarlo por la mañana - Evitar alcohol, comida picante o especiada, y cafeína (café, colas, té, chocolate) - Hacer ejercicio regular - Intentar estar en un ambiente fresco

- Efectos secundarios más graves (grado ≥ 3): fatiga (6%), diarrea (1%), trastorno cardíaco (1%), dolor musculoesquelético (1%).
- Se observaron crisis epilépticas en el 0,5% de los pacientes. En base a esto, se desaconseja su uso en pacientes historia de epilepsia, o enfermedad cerebral que predisponga a crisis epilépticas (alcoholismo, medicación que baje el umbral epileptógeno, accidente cerebrovascular previo, metástasis cerebrales, traumatismo craneal previo).

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia de hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Hasta una semana después de la discontinuación de enzalutamida.

ADHERENCIA

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

Ficha 3. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con **apalutamida** **APALUTAMIDA**

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre hombre).
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - Cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPSHm) en combinación con tratamiento de deprivación androgénica (TDA).
 - * Financiación restringida (a diciembre 2023) en hombres adultos que no toleren o no sean susceptibles de recibir quimioterapia con Docetaxel.
 - Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar metástasis.
 - * Financiación restringida (a diciembre 2023) a los siguientes criterios clínicos que deben cumplir los pacientes para su utilización:
 - Alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (PSDAT) < 6 meses).
 - Niveles de PSA \geq 2 ng/ml, con niveles de testosterona bajo castración < 50 ng/dl o 1,7 nmol/l durante el tratamiento con agonista o antagonista LHRH o tras orquiectomía bilateral.
 - Sin evidencia previa o presente de enfermedad metastásica, mediante el diagnóstico con las mejores pruebas de detección disponibles.
 - Buen estado funcional (ECOG 0-1).
 - Valoración geriátrica de los pacientes potencialmente frágiles.
 - Análisis de las comorbilidades del paciente.
 - Consideración de la medicación concomitante.
 - Enzalutamida, apalutamida y darolutamida no deben utilizarse de forma secuencial tras presentar progresión a uno de ellos.
 - Otros (fuera de indicación) ____

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 240 mg (4 comprimidos de 60 mg o 1 comprimido de 240 mg) una vez al día.
- ✓ No es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, con insuficiencia hepática o con insuficiencia renal.
- ✓ Se puede ajustar la dosis por toxicidad o interacciones en 2 niveles: 180 o 120 mg al día.
- ✓ Duración de tratamiento: Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Administrar con o sin comidas
- ✓ Fijar una hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ En caso de olvido de una dosis diaria de apalutamida, se puede administrar lo antes posible ese mismo día y volver al horario normal al día siguiente. No doblar dosis para compensar la dosis olvidada.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar medicación incluyendo OTC y medicina complementaria/dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Inhibidores del CYP2C8 (por ejemplo, gemfibrozilo y clopidogrel) e inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo,

ketoconazol, ritonavir y claritromicina). Se aumentan los niveles de apalutamida. No requiere ajuste de dosis inicial. Ajuste basado en tolerancia.

- Inductores del CYP2C8 y CYP3A4. Disminuyen los niveles de apalutamida. No requiere ajuste de dosis.
- Sustratos del CYP3A4 (por ejemplo, midazolam y simvastatina) y de UGT (por ejemplo, levotiroxina y ácido valproico). Se disminuyen los niveles de estos fármacos por la inducción del metabolismo provocado por apalutamida. Evaluar pérdida de eficacia y ajuste de dosis.
- Sustratos de transportadores de la gp-P (por ejemplo, colchicina, dabigatrán etexilato y digoxina), de la BCRP o de la AOTP1B1 (por ejemplo, metotrexato, rosuvastatina y repaglinida). Se disminuyen los niveles de estos fármacos por la inducción del metabolismo provocado por apalutamida. Evaluar pérdida de eficacia y ajuste de dosis.
- Fármacos que prolonguen el intervalo QT (por ejemplo, amiodarona y haloperidol. Tienen efecto aditivo. Se recomienda administrarlos con precaución.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga	- Haga ejercicio suave (ej: caminar 15 min/día)
Hipertensión	- Control de tensión arterial frecuente - Consulte al médico
Erupción cutánea	- Mantener la piel hidratada - Evitar baños con agua caliente. - Evitar perfumes/colonias y la exposición solar. - Consulte al médico
Diarrea	- Control dietético - Consulte al médico (valorar prescripción loperamida y/o disminución de dosis)

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia de hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz y hasta 3 meses después de la última dosis de apalutamida.

ADHERENCIA

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

Ficha 4. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con **darolutamida**

DAROLUTAMIDA

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre hombre).
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - Cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm) con alto riesgo de desarrollar cáncer con enfermedad metastásica.
 - Financiación restringida a pacientes que cumplan los siguientes criterios (diciembre de 2023):
 - Alto riesgo de metástasis (tiempo de duplicación de PSA (PSDAT) < 6 meses).
 - Niveles de PSA \geq 2 ng/ml, con niveles de testosterona bajo castración < 50 ng/dl o 1,7 nmol/l durante el tratamiento con agonista o antagonista LHRH o tras orquiectomía bilateral.
 - Sin evidencia previa o presente de enfermedad metastásica.
 - Buen estado funcional (ECOG 0-1).
 - Valoración geriátrica de los pacientes potencialmente frágiles.
 - Análisis de las comorbilidades del paciente.
 - Consideración de la medicación concomitante.
 - Cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con docetaxel y terapia de deprivación de andrógenos.
 - Otros (fuera de indicación) ____

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 600 mg (2 comprimidos de 300 mg dos veces al día).
- ✓ Comprobar:
 - No es necesario el ajuste de dosis en personas de edad avanzada, con insuficiencia hepática leve o insuficiencia renal leve/moderada.
 - En caso de insuficiencia renal grave (TFGe 15 a 29 ml/min/1,73 m²) sin hemodiálisis o insuficiencia hepática moderada o grave (ChildPugh B y C), se recomienda una dosis inicial de 300 mg dos veces al día.
- ✓ En caso de toxicidad grado \geq 3 o reacción adversa no tolerable, se debe interrumpir o reducir la dosis a 300 mg dos veces al día.
- ✓ Duración del tratamiento: hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Administrar con alimentos.
- ✓ Fijar las horas de administración con el paciente/cuidador: MAÑANAS ____:____ h y TARDE/NOCHE ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ En caso de olvido de una dosis, se debe tomar lo antes posible si no han pasado más de 6 horas de la dosis programada y continuar con el horario habitual. No tomar dos dosis juntas para compensar la dosis omitida.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar medicación incluyendo OTC y medicina complementaria/dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Sustrato del CYP3A4, glicoproteína P (Pgp), la proteína de resistencia en cáncer de mama (BCRP) y la

UGT1A9. Se debe evitar el uso concomitante de inductores potentes y moderados del CYP3A4 y de inductores de la Pgp (carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan, fenitoína y rifampicina) siempre que sea posible. No se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de inhibidores del CYP3A4, la Pgp y la BCRP, pero se recomienda un seguimiento cercano. No se espera interacción clínicamente relevante con inhibidores del UGT1A9.

- Inhibidor de BCRP y de los de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3 (OATP1B1 y OATP1B3, respectivamente). Se debe evitar rosuvastatina y vigilar a los pacientes en tratamiento con otros sustratos de estas enzimas (metotrexato, sulfasalazina, fluvastatina, atorvastatina y pitavastatina). Inductor leve de CYP3A4 e inhibidor de Pgp; no se espera una interacción farmacológica clínicamente relevante en caso de administración de sustratos de estas enzimas.
- Se recomienda precaución con medicamentos que prolongan el intervalo QT, como por ejemplo los antiarrítmicos de clase IA (p.ej. quinidina, disopiramida) o de clase III (p.ej. amiodarona, sotalol, dofetilida, ibutilida), metadona, moxifloxacino, antipsicóticos, etc.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga	– Haga ejercicio suave (ej: caminar 15 min/día)
Diarrea	– Hidratación adecuada – Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha – Evitar fibra (fruta y verdura excepto: manzana, zanahoria, plátano)
Hipertensión	– Dieta sin sal, café
Elevación de AST y/o ALT	– Monitorización enzimas hepáticas
Erupción cutánea	– Evitar baños con agua caliente. Mejor ducha con agua templada – Usar champús y jabones suaves y cremas hidratantes

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia de hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo juntamente con otro método anticonceptivo eficaz hasta al menos una semana después de la discontinuación de darolutamida.

ADHERENCIA

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

Ficha 5. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con **docetaxel**

DOCETAXEL + PREDNISONA

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre hombre).
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - En combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas (CPRCm).
 - En combinación con TDA, con o sin prednisona o prednisolona, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm).
 - Otros (fuera de indicación) ____

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada:
 - CPRCm: 75 mg/m² intravenoso cada 3 semanas y siempre con prednisona 5 mg cada 12h.
 - CPHSm: 75 mg/m² intravenoso cada 3 semanas durante 6 ciclos. Se puede asociar o no prednisona 5 mg cada 12h.
- ✓ Comprobar:
 - GOT (U/L).
 - GPT (U/L).
 - Bilirrubina (mg/dL).
 - Fosfatasa alcalina.

} Posibles ajustes: 75% dosis de docetaxel si PA entre 2,5 y 5 de ULN y GOT o GPT entre 1,6 y 5 de ULN.

- Hemograma (plaquetas > 90x10⁹; neutrófilos > 1500 células/mm³). En pacientes que hayan presentado neutropenia febril, recuento de neutrófilos < 500 células/mm³ durante más de una semana, reacciones cutáneas graves o acumulativas o neuropatía periférica grave durante la terapia con docetaxel, se debe reducir la dosis de docetaxel de 75 mg/m² a 60 mg/m². Si el paciente continúa experimentando estas reacciones con 60 mg/m², el tratamiento debe interrumpirse.
- Glucemias en el caso de diabéticos.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Premedicación: dexametasona 8 mg: 12 horas, 3 horas y 1 hora antes de la perfusión de docetaxel
- ✓ Docetaxel se administra como perfusión durante 1 hora.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar medicación incluyendo OTC y medicina complementaria/dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Sustrato del CYP3A4.
 - Fuerte unión a proteínas plasmáticas (> 95%).

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día) - No conducir o manejar maquinaria (los viales diluidos contienen etanol)
Aumento de riesgo de sangrado	- Evitar uso de aspirina e ibuprofeno en la medida de lo posible.
Edema (hinchazón piernas y manos)	- Elevar piernas si está descansando - Evitar ropa ajustada
Riesgo de infecciones	- Si tiene fiebre (> 38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Neuropatía periférica	- Precaución si manipula cosas que son calientes o muy frías

- Efectos secundarios frecuentes: neutropenia, anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis y diarrea.
- Efectos secundarios más graves (grado ≥ 3): neutropenia (10%), diarrea (10%), anemia (2%) y neutropenia febril (1%).

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz hasta 6 meses después de la discontinuación de docetaxel.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto.
- ✓ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Riesgo de infecciones: leucopenia (96%), neutropenia (94%)	- Considerar el uso de G-CSF en pacientes mayores, mal estado general, neutropenias previas, radioterapia extensa, malnutrición u otras comorbilidades graves - Si tiene fiebre (> 38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Aumento de riesgo de sangrado: trombocitopenia (48%)	- Evitar el uso de aspirina e ibuprofeno en la medida de lo posible
Fatiga (25%)	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día) - No conducir o manejar maquinaria (los viales diluidos contienen etanol)
Diarrea (47%)	- Rehidratar y utilizar antidiarreicos (p.ej. loperamida) - Monitorizar electrolitos
Neuropatía periférica (12%)	- Precaución si manipula cosas que son calientes o muy frías

PRECAUCIONES

- ✓ Diabéticos.
- ✓ Insuficiencia hepática.
- ✓ Epilepsia (contiene etanol).
- ✓ Alcoholismo (contiene etanol).
- ✓ Pacientes con taquicardia y fibrilación articular.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz hasta 6 meses después de la última dosis de cabazitaxel.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto.
- ✓ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

Ficha 7. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer de próstata con **radio-223**
RADIO-223 (²²³Ra)

PACIENTE

- ✓ Sexo (siempre hombre).
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - CPRCm con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas, en progresión después de al menos dos líneas previas de tratamiento sistémico para el CPRCm (distinto de los análogos de LHRH), o que no son elegibles para ningún tratamiento sistémico disponible para el CPRCm.
 - Otros (fuera de indicación) ____

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 55 kBq/kg intravenosa cada 4 semanas. Hasta un máximo de 6 administraciones.
- ✓ Comprobar:
 - Función renal: aclaramiento renal por encima de 30 ml/min.
 - Hemograma:
 - Primera administración: hemoglobina ≥ 10 g/dL; plaquetas > 100x10⁹/L; neutrófilos > 1500 células/mm³.
 - Administraciones sucesivas: plaquetas ≥ 50x10⁹/L; neutrófilos > 1000 células/mm³.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Se debe administrar mediante inyección lenta, generalmente de hasta un minuto de duración.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Interacciones:
 - Se debe interrumpir el uso de suplementos con calcio, fosfato y vitamina D.
 - No se debe utilizar concomitantemente junto con otras alternativas terapéuticas (quimioterapia, abiraterona/enzalutamida).

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Riesgo de infecciones	<ul style="list-style-type: none"> - Considerar el uso de G-CSF en pacientes mayores, con mal estado general, neutropenias previas, radioterapia extensa, malnutrición u otras comorbilidades graves - Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital.
Fatiga (26%)	<ul style="list-style-type: none"> - Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Aumento de riesgo de sangrado: trombocitopenia (12%)	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar el uso de aspirina e ibuprofeno en la medida de lo posible - Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor
Diarrea (25%)	<ul style="list-style-type: none"> - Rehidratar y usar antidiarreicos (p.ej. loperamida) - Monitorizar electrolitos
Náuseas (36%) y vómitos (18%)	<ul style="list-style-type: none"> - Rehidratar y usar antieméticos (p.ej. metoclopramida) - Monitorizar el nivel de electrolitos

- Efectos secundarios más graves: anemia (13%), trombocitopenia (6%) y neutropenia (3%).

PRECAUCIONES

- ✓ Enfermedad inflamatoria intestinal (excreción fecal de radio).
- ✓ Riesgo de neoplasias secundarias (osteosarcoma, síndrome mielodisplásico, leucemia).

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: Debido a los efectos potenciales sobre la espermatogénesis asociados con la radiación, se debe aconsejar a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con radio-223, y hasta 6 meses después del mismo.
- ✓ En función del volumen administrado, este medicamento puede contener hasta 2,35 mmol (54 mg) de sodio por dosis, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.
- ✓ Como radiofármaco, tras su administración, debe tenerse cuidado cuando se manipulan materiales tales como la ropa de cama, que están en contacto con los fluidos corporales (como derrame de orina, heces, vómitos, etc.). Se excreta principalmente por las heces.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto.
- ✓ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

2. Cáncer renal

2.1. Introducción

Según los datos del Global Cancer Observatory, en 2020 se diagnosticaron 431.288 nuevos casos de cáncer renal a nivel mundial. La incidencia de cáncer renal ha ido aumentando en España desde un 8,9% en 1993 hasta un 10,7% en 2012 (15,7% en varones y 6,4% en mujeres). La mortalidad es del 3,3% (5% en varones y 1,9% en mujeres) registrándose 2.270 muertes en España en 2021. Las proyecciones indican que el cáncer renal en España sigue un aumento en la incidencia, mortalidad y prevalencia^{28,44}.

2.2. Fisiopatología

El carcinoma de células renales (CCR) supone aproximadamente el 3% de todos los nuevos tumores. La mediana de edad al diagnóstico es de 64 años⁴⁵. Hasta el 90% de los cánceres renales son CCR. Otros tipos son el carcinoma de células transicionales, carcinoma de la pelvis renal y tumor de Wilms (en niños). Nos centraremos en los CCR. La mayoría (>85%) de los CCR proceden del epitelio tubular renal. Histológicamente el CCR puede ser de varios tipos:

- Células claras: es el más común (75-85%).
- No células claras: incluye papilar (15%), cromóforo (5%), oncocítico (2-4%), de ductos colectores (1%), de translocación. Las características sarcomatoides pueden estar presentes en cualquier subtipo de CCR y les confieren más agresividad. El CCR medular se asocia a la nefropatía por células falciformes⁴⁶.

2.3. Factores de riesgo

El tabaco y la obesidad son los principales factores de riesgo establecidos para el CCR. Otros factores de riesgo son la hipertensión arterial, la edad y la enfermedad renal poliquística adquirida. También existen tipos hereditarios de CCR, como la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL).

En la actualidad no hay ninguna guía establecida para prevenir o hacer cribado de cáncer renal en la población general. Los pacientes en riesgo de padecer VHL deben recibir consejo genético y pruebas diagnósticas^{45,46}.

2.4. Signos y síntomas

Con frecuencia, los pacientes son asintomáticos y se diagnostican por el hallazgo incidental de una masa en pruebas de imagen:

- El 50-60% de los pacientes presentan hematuria, y el 30-40% presentan dolor en un costado.
- La clásica triada de síntomas (hematuria, dolor en un costado y masa palpable) asociada con CCR ocurre sólo en el 10-20% de los pacientes.
- Otros síntomas no específicos son fiebre, malestar, anemia y pérdida de peso. Los síntomas de enfermedad metastásica, como el dolor de huesos, las adenopatías y los síntomas pulmonares, no suelen presentarse al diagnóstico.⁴⁶

2.5. Historia natural de la enfermedad

Los pacientes con lesiones T1 o T2 confinadas al parénquima renal que se someten a nefrectomía radical se curan en el 80% de los casos. El 20-30% recaen y desarrollan CCR metastásico.

La mediana de tiempo a la recaída tras una resección quirúrgica es de 1 a 2 años, y la mayoría de los casos se producen en los 3 años tras la cirugía.

El 20% de los pacientes se presentan con afectación de ganglios linfáticos. Esta afectación linfática y/o la extensión extracapsular se asocian a una supervivencia aproximada del 60% a los 5 años. El 1-3% de los tumores son bilaterales.

El 20% presentan al diagnóstico enfermedad metastásica. Las localizaciones metastásicas más frecuentes son los pulmones (50-60%), hueso (30-40%), hígado (15-25%) y cerebro (5%). Los pacientes con enfermedad metastásica tienen una mediana de supervivencia de prácticamente 2 años.

Hasta el 3% de los pacientes con enfermedad avanzada pueden presentar regresión espontánea de la enfermedad, lo que sugiere un importante papel de la respuesta inmune en el control de la enfermedad⁴⁶.

2.6. Diagnóstico

- Historia, examen físico, hemograma y bioquímica, incluyendo calcio corregido, creatinina sérica y función hepática, así como análisis de orina.
- Pruebas de imagen: TAC toracoabdominopélvico. Se puede hacer TAC o RMN cerebral si se sospechan metástasis óseas.
- Biopsia: no es un requisito previo a la cirugía si los hallazgos son claros en las pruebas de imagen⁴⁶.

2.7. Tratamiento

Estadio I

El tratamiento de elección es la nefrectomía parcial o radical. Se puede realizar vigilancia activa en pacientes seleccionados, como pacientes mayores, con masas renales pequeñas o con una corta esperanza de vida. No está indicada la quimioterapia o radioterapia adyuvante en este estadio.

Estadio II y III

El tratamiento curativo es la nefrectomía radical.

Tratamiento adyuvante

a) Pembrolizumab

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une al receptor de muerte programada tipo 1 (PD-1) del linfocito T y bloquea la interacción entre el receptor PD-1 y el ligando de muerte programada (PD-L) tipo 1 y 2. La vía de PD-1 es un punto de control del sistema inmune que es bloqueado por las células de algunos tumores inhibiendo la respuesta inmune del organismo hacia el tumor. Impidiendo esta unión, pembrolizumab reactiva los linfocitos T citotóxicos específicos contra el tumor y estimula la actividad del sistema inmunitario frente al mismo.

Estadio IV o enfermedad avanzada

- Considerar nefrectomía citorreductora antes del tratamiento sistémico en pacientes que presenten metástasis pulmonar única, buen pronóstico y buen estado funcional, y que se consideren candidatos a inmunoterapia o terapias dirigidas.

- Los pacientes con tumor primario resecable y metástasis en localización única deberían someterse a nefrectomía y resección de la metástasis.
- Los pacientes con metástasis en localización única en la recaída después de una supervivencia libre de progresión prolongada tras nefrectomía pueden someterse a resección de la metástasis.
- Algunos pacientes seleccionados (ECOG < 2, sin metástasis cerebrales) con tumor primario resecable quirúrgicamente y localizaciones metastásicas múltiples, deberían ser sometidos a nefrectomía citorreductora previa a la terapia sistémica.
- Los pacientes con enfermedad irresecable recibirán terapia sistémica.

La quimioterapia o la hormonoterapia no ofrecen ningún beneficio a estos pacientes. La terapia con citocinas (IFN- α , IL-2) fue el tratamiento estándar hasta la aparición de las terapias dirigidas (inhibidores de la tirosina cinasa, inhibidores de mTOR o antiangiogénicos)⁴⁶.

Recientemente, se han incorporado los fármacos inhibidores del punto de control inmunitario que actúan bloqueando PD-1/PDL-1 e inhibiendo la muerte celular programada. De esta forma, se reactiva la respuesta de los linfocitos T citotóxicos hacia el tumor.

Una de las estrategias que está mostrando beneficios en supervivencia se basa en la combinación de inhibidores del punto de control inmunitario con inhibidores de la tirosina cinasa o de la vía del mTOR.

La selección del tratamiento se basa en el riesgo pronóstico, los tratamientos recibidos anteriormente y el perfil de toxicidad de los fármacos, valorando el equilibrio de beneficio-riesgo para el paciente.

Primera línea en histología predominante de células claras

a) Sunitinib

Es un inhibidor de la fosforilación de múltiples receptores tirosina cinasa. Debido a ello, puede inhibir el crecimiento tumoral, causar regresión tumoral, inhibir la angiogénesis patológica e inhibir la progresión metastásica del tumor⁴⁶⁻⁴⁹.

b) Pazopanib

Es un inhibidor de la tirosina cinasa. Bloquea el crecimiento del tumor interfiriendo con la angiogénesis^{46,51-54}.

c) Temsirolimus

Temsirolimus es un inhibidor selectivo de mTOR (diana de la rapamicina en las células de mamífero). Se une a una proteína intracelular (FKBP-12), y el complejo formado por la unión temsirolimus-proteína se une e inhibe la actividad de mTOR, que controla la división celular el crecimiento celular y la respuesta a la hipoxia^{55,56}.

d) Tivozanib

Bloquea de forma potente y selectiva los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y bloquea diversas respuestas bioquímicas y biológicas *in vitro*, incluida la fosforilación inducida por el ligando de VEGF de los tres VEGFR, 1, 2 y 3 y la proliferación de las células endoteliales humanas. VEGF es un potente factor mitógeno que desempeña un papel fundamental en la angiogénesis y la permeabilidad vascular de los tejidos tumorales. Al bloquear la activación de VEGFR inducida

por VEGF, se inhibe la angiogénesis y la permeabilidad vascular en tejidos tumorales, conduciendo a inhibición del crecimiento tumoral *in vivo*.

e) Ipilimumab + nivolumab

Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une y bloquea el antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) y aumenta el número de células T efectoras que se movilizan para dirigir un ataque inmune dirigido a las células T contra las células tumorales. CTLA-4 es un regulador negativo de las vías de activación de las células T. El bloqueo de CTLA-4 da como resultado una mayor activación, proliferación e infiltración de linfocitos T en los tejidos y tumores, lo que conduce a la muerte de las células tumorales.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con sus ligandos PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T. El acoplamiento de PD-1 con PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T y la secreción de citoquinas. Al bloquear la unión del receptor PD-1 a PD-L1 y PD-L2, nivolumab potencia las respuestas de los linfocitos T citotóxicos específicos del tumor en el microambiente tumoral y estimula las respuestas antitumorales.

Segunda línea en histología de células claras

a) Everolimus

Es un inhibidor de mTOR oral. Reduce la proliferación celular, la glucólisis y la angiogénesis^{46,57-59}.

b) Axitinib

Es un inhibidor de la tirosina cinasa de segunda generación. Inhibe de forma selectiva los receptores de factor de crecimiento endotelial (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) bloqueando la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la metástasis^{46,60-63}.

c) Sorafenib

Inhibe el crecimiento tumoral por el bloqueo de la actividad de cinasas serina/treonina y el receptor tirosina cinasa localizado tanto en la célula tumoral como en la vasculatura tumoral^{46,64-66}.

d) Nivolumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) del linfocito T y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. La vía de PD-1 es un punto de control del sistema inmune que es bloqueado por las células de algunos tumores inhibiendo la respuesta inmune del organismo hacia el tumor. El bloqueo de la actividad de PD-1 produce una disminución del crecimiento del tumor^{67,68}.

e) Cabozantinib

Cabozantinib inhibe múltiples receptores tirosin quinasa (RTK) implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, la remodelación ósea patológica, la farmacoresistencia y la progresión metastásica del cáncer. Se ha evaluado la actividad inhibitoria de cabozantinib con una serie de quinasas y se ha

identificado como inhibidor de receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos) y VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Asimismo, cabozantinib inhibe otras tirosin quinasas, como el receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, el receptor del factor de células madre (KIT), TRKB, la tirosin quinasa 3 tipo Fms (FLT3), y TIE-2.

Tabla 4. Parámetros a tener en cuenta para ajustar la dosis y monitorizar la toxicidad durante el tratamiento del cáncer renal

	SUN	PAZ	EVE	AXI	SOR	TEM	IPI	NIV	CAB	TIV	PEM
Hemoglobina (g/dl)			X	X		X	X	X			X
Neutrófilos (*10 ⁶ células/L)	X		X		X	X	X	X	X	X	X
Plaquetas (*10 ⁶ células/L)	X		X	X		X	X	X			X
TSH (U/L)	X	X		X			X	X	X		X
GOT (U/L)		X	X	X	X		X	X	X	X	X
GPT (U/L)		X	X	X	X		X	X	X	X	X
Amilasa, lipasa (U/L)										X	
Bilirrubina (mg/dL)		X					X	X		X	X
Filtrado glomerular (mL/min)			X		X	X	X	X			X
Tensión arterial	X			X	X				X	X	
Glucemia, Lípidos, colesterol			X			X	X (glu)	X (glu)			X (glu)
Electrolitos						X (K)	X (K, Na)	X (K, Na, Ca, Mg)	X (K, Mg, Ca)	X (P)	X (K, Na, Ca, P)
FEVI	X										
ECG	X	X							X		
Serologías (HBsAg, Anti-HBc, anti-HBs) [†]							X	X			X

SUN: sunitinib; PAZ: pazopanib; EVE: everolimus; AXI: axitinib; SOR: sorafenib; TEM: temsirolimus; IPI: ipilimumab; NIV: nivolumab; CAB: cabozantinib; TIV: tivozanib; PEM: pembrolizumab

*Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. J Clin Oncol 2020; 38:3698-3715.

Tabla 5. Efectos adversos más relevantes y su manejo de los antineoplásicos orales en cáncer renal

Efecto adverso	ANEQ (frecuencia)	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	PAZ(22%), EVE(31%), AXI(39%), SOR(33-40%), TIV(19%), CAB (46-56%), IPI+NIVO (37%), PEM (20%)	- Haga ejercicio suave (ej: caminar 15 min/día)
Náuseas	SUN(54%), PAZ(26%), AXI(32%), CAB (50%), IPI+NIVO (20%)	- Evitar comidas ricas en grasa - Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas - Descansar incorporado al menos 1h después de las comidas
Vómitos	PAZ(21%), AXI(24%), CAB (32%), IPI+NIVO (11%)	- Comer poca cantidad 5-6 veces al día - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente

Efecto adverso	ANEQ (frecuencia)	Recomendaciones
Mucositis	SUN(30%), EVE(19%), IPI+NIVO (4%)	<ul style="list-style-type: none"> - Buena higiene de la boca: limpieza dientes 3 veces al día o si molesta, emplear enjuagues que no contengan alcohol - Beber líquidos - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente - Evitar alimentos ácidos
Diarrea	SUN(61%), PAZ(52%), EVE(30%), AXI(55%), SOR(34-43%), TIV(23%), CAB (74%)	<ul style="list-style-type: none"> - Hidratación adecuada - Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha - Evitar fibra (fruta y verdura excepto: manzana, zanahoria, plátano)
Estreñimiento	AXI(20%), SOR(15%), CAB (25%)	<ul style="list-style-type: none"> - Beber líquidos - Tomar fibra: fruta y verdura (excepto plátano, manzana y zanahoria)
Cefalea	SOR, EVE(19%), CAB (11%)	- Puede tomar algún analgésico
Hipertensión arterial	SUN(30%), PAZ(40%), AXI(40%), SOR(17%), CAB (37%)	<ul style="list-style-type: none"> - Control de la tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café
Rash, sequedad piel	SUN(24%), EVE(29%), SOR(27-40%), CAB (15%)	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar baños con agua caliente. Mejor ducha con agua templada - Usar champús y jabones suaves y cremas hidratantes
Síndrome mano-pie	SUN(29%), AXI(27%), SOR(25-35%), TIV(14%), CAB (42%)	- Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)
Neutropenia	SOR, EVE(14%), TIV(11%)	<ul style="list-style-type: none"> - Lavado de manos después de ir al baño o antes de las comidas. - Evitar contacto con personas enfermas con infecciones-
Infecciones	EVE(37%)	<ul style="list-style-type: none"> - En caso de fiebre > 38°, acuda a urgencias
Fiebre	EVE(20%)	- En caso de fiebre > 38°, acuda a urgencias
Hemorragias	SOR(15%)	<ul style="list-style-type: none"> - Cuidado con tijeras y cuchillos afilados - Avisar antes de intervención quirúrgica - Cuidado con caídas - Acudir a urgencias si aparece sangre en orina o heces o si aparece hematoma no justificado

AXI: Axitinib; EVE: Everolimus; PAZ: Pazopanib; SUN: Sunitinib; SOR: Sorafenib. TIV: Tivozanib. CAB: Cabozantinib; IPI + NIVO: Ipilimumab + nivolumab; PEM: Pembrolizumab.

Tabla 6. Efectos adversos más relevantes de los tratamientos con inmunoterapia
Efectos adversos relacionados con el tratamiento que aparecen en \geq 15% de los pacientes.

Efecto adverso inmunomediado	Fármaco (frecuencia)
Toxicidad cutánea: - Prurito - Erupción/Rash	IPI+NIVO (28%), PEM (18%) IPI+NIVO (22%), PEM (15%)
Endocrinopatías: - Hipotiroidismo	IPI+NIVO (16%), PEM (17%)
Toxicidad digestiva: - Diarrea - Incremento lipasa - Disminución apetito	IPI+NIVO (27%), PEM (16%) IPI+NIVO (16%) IPI+NIVO (14%)

IPI+NIVO: ipilimumab + nivolumab; PEM: pembrolizumab

Ficha 8. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con **sunitinib**

SUNITINIB

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - CCR avanzado y/o metastásico.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 50 mg (1 comprimido de 50 mg) una vez al día durante 28 días y luego descanso de 14 días (esquema 4+2).
- ✓ Ajustes de dosis: se pueden modificar las dosis en base a la tolerabilidad y seguridad a intervalos de 12,5 mg hasta un mínimo de dosis de 25 mg diarios.
 - Los pacientes que experimenten toxicidad intolerable con el esquema 4+2 pueden cambiar al esquema 2+1, que mejoraría la toxicidad preservando la eficacia⁵⁰.
 - Insuficiencia hepática: no hay que ajustar en casos de insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda su uso en insuficiencia hepática severa.
 - Insuficiencia renal: no es necesario ajuste de la dosis.
- ✓ Revisar:
 - Hemograma.
 - TSH.
 - FEVI.
 - Tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión grave no controlada. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Se puede tomar con o sin alimentos.
- ✓ Fijar hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ Si se ha olvidado de tomar una dosis, tómela lo antes posible. Si han transcurrido más de 12 horas, espere a la siguiente toma. Nunca se tome una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se metaboliza por el CYP3A4. Interacciona con inhibidores o inductores del CYP3A4.
 - No administrar con fármacos que prolonguen el intervalo QT.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Diarrea	<ul style="list-style-type: none">- Hidratación adecuada- Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha.- Evitar fibra (fruta y verdura excepto: manzana, zanahoria, plátano)

Efecto adverso	Recomendaciones
Náuseas	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas - Evitar comidas ricas en grasa - Descansar incorporado al menos 1 h después de las comidas - Comer poca cantidad 5-6 veces al día - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> - Buena higiene de la boca: limpieza dientes 3 veces al día o si molesta, emplear enjuagues que no contengan alcohol - Beber líquidos - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente - Evitar alimentos ácidos
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> - Control de tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consulte al médico
Rash, sequedad de piel	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada - Usar champús y jabones suaves, y cremas hidratantes
Síndrome mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> - Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)

- Otros: decoloración de la piel (26-32%), cambio en el color del pelo (7-14%), hipotiroidismo (36%), hipofosfatemia (7%).
- Precauciones: hepatotoxicidad, toxicidad cardiaca (disminución de la FEVI), prolongación del intervalo QT, hipertensión, eventos hemorrágicos, osteonecrosis mandibular, disfunción del tiroides, síndrome de lisis tumoral, retraso en cicatrización de heridas.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantenga las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devuelva la medicación sobrante a la farmacia de hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz y evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con sunitinib.

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:
 - Contaje de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Interrogar directamente a paciente.

Ficha 9. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con pazopanib

PAZOPANIB

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - Tratamiento de primera línea del CCR avanzado en adultos y para los pacientes con enfermedad avanzada que han recibido tratamiento previo con citocinas.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 800 mg (2 comprimidos de 400 mg) en una sola toma una vez al día de forma continua hasta progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: se pueden modificar las dosis en base a la tolerabilidad y seguridad a intervalos de 200 mg.
 - Insuficiencia hepática: si es moderada: 200 mg/día; no recomendado si es severa.
 - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis con un aclaramiento de creatinina superior a 30 ml/min. Se ha de tener precaución con aclaramientos inferiores a 30 ml/min.
- ✓ Revisar:
 - Hemograma.
 - TSH.
 - Función hepática.
 - FEVI.
 - Tensión arterial: se recomienda la suspensión temporal en pacientes con hipertensión grave no controlada. El tratamiento se puede reanudar una vez que la hipertensión esté controlada adecuadamente.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Hay que tomarlo en ayunas: 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.
- ✓ Fijar hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis: tome la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tome una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inductores o inhibidores potentes de CYP3A4, glicoproteína-P o de la proteína resistente al cáncer de mama (BCRP), ya que pazopanib es su sustrato
 - Se debe tener precaución con la administración concomitante de pazopanib con sustratos de uridín difosfato glucuronosil transferasa 1A1 (UGT1A1) (ej. irinotecan), debido a que pazopanib es un inhibidor de UGT1A1.
 - Evitar el tratamiento concomitante con simvastatina, porque puede aumentar ALT.
 - Los fármacos que aumentan el pH gástrico (como inhibidores de la bomba de protones y antiH₂) pueden disminuir la biodisponibilidad de pazopanib.
 - Evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento.

E

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Diarrea	- Hidratación adecuada - Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha - Evitar fibra (fruta y verdura excepto: manzana, zanahoria, plátano)
Náuseas y vómitos	- Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas - Evitar comidas ricas en grasa - Descansar incorporado al menos 1h después de las comidas - Comer poca cantidad 5-6 veces al día - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
Hipertensión	- Control de tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consulte médico

- Otros: cambio en el color del pelo, fatiga (19%), aumento de ALT y AST (53%), hiperbilirrubinemia (36%).
- Graves (grados 3 y 4): incremento de ALT/AST (7-18%), perforación o fístula (<1%).
- Precauciones: está contraindicado si existen eventos tromboticos en los 6 meses previos a su administración. Precaución en pacientes con enfermedad cardiaca no controlada. Puede haber complicaciones en la cicatrización de heridas, por lo que debe suspenderse en caso de intervención quirúrgica. Hay que monitorizar la existencia de síntomas de leucoencefalopatía posterior reversible y la presencia de hepatotoxicidad.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantenga los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos de la luz y de la humedad.
 - Devuelva la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz y evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento y, al menos, dos semanas después de finalizarlo. Los pacientes varones (incluso los que se han sometido a vasectomía) deben utilizar preservativos durante el tratamiento y, al menos, dos semanas después de la última dosis.

ADHERENCIA

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

Ficha 10. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con **temsirolimus**

TEMSIROLIMUS

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - Tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado que presenten como mínimo tres de seis factores pronósticos:
 - Menos de 1 año entre el momento del diagnóstico inicial de CCR y el inicio de tratamiento.
 - Estado funcional de Karnofsky de 60 o 70.
 - Nivel de hemoglobina por debajo del límite inferior de la normalidad.
 - Calcio corregido por encima de 10 mg/dl.
 - LDH > 1,5 veces el límite superior de la normalidad.
 - Más de 1 área orgánica con metástasis.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 25 mg en infusión intravenosa de 30-60 min una vez a la semana hasta progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir reducción de la dosis o interrupción temporal del tratamiento.
 - Si el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1.000 células, o las plaquetas están por debajo de 75.000, es necesario suspender el tratamiento hasta la recuperación y reiniciar el tratamiento con una reducción de la dosis de 5 mg (dosis mínima de 15 mg).
 - Insuficiencia hepática leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis.
 - Insuficiencia hepática grave y plaquetas basales $\geq 100.000 \times 10^6/L$: la dosis recomendada es de 10 mg semanal.
 - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis. En caso de insuficiencia renal grave, usar con precaución.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica de potasio, glucemia y perfil lipídico (lípidos y colesterol).
 - Función renal.
 - Hemograma.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Premedicación con antihistamínicos para reducir la aparición de reacciones a la infusión.
- ✓ Administrar durante 30-60 minutos con un filtro de 0,22 μm de baja absorción.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, ya que temsirolimus es sustrato de esta enzima.
 - Puede inhibir el transporte de sustratos de la glicoproteína-P, por lo que se recomienda monitorizar si se toma con otros fármacos sustratos de glicoproteína-P.
 - Evitar la administración de vacunas durante el tratamiento porque pueden ver reducida su eficacia. Evitar

administrar vacunas vivas.

- La administración conjunta con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) puede originar la aparición de edema angioneurótico.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad Anemia (45-94%)	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Mucositis (20-41%)	- Buena higiene de la boca: limpieza dientes 3 veces al día o si molesta, emplear enjuagues que no contengan alcohol - Beber líquidos - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente - Evitar alimentos ácidos - Evitar enjuagues bucales con alcohol
Rash (47%), sequedad de la piel Prurito (19%)	- Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada - Usar champús y jabones suaves, y cremas hidratantes
Infecciones (20-27%), trombopenia (14-40%), neutropenia (7-19%)	- Lavarse las manos después de ir al baño o antes de las comidas - Evitar contacto con personas enfermas con infecciones - En caso de fiebre > 38°, acuda a urgencias
Fiebre (24%)	- En caso de fiebre > 38°, acuda a urgencias

- Otros: hipocalcemia (21%), hiperlipidemia (27-83%), hipercolesterolemia (24-87%), hiperglucemia (26-89%), incremento creatinina sérica (3-57%), disnea (28-30%).
- Graves (grados 3 y 4): reacciones de infusión, astenia (11%), infecciones (3%), hipocalcemia (5%), hiperlipidemia (3-44%), neumonitis intersticial (3%), disnea (9%), fallo renal (3%).

PRECAUCIÓN

- ✓ Los pacientes con metástasis cerebrales y/o tratamiento anticoagulante tienen mayor riesgo de sangrado cerebral.
- ✓ Suspendir el tratamiento antes de una cirugía, pues temsirolimus retrasa la cicatrización.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: se debe advertir a las mujeres fértiles que no deben quedarse embarazadas durante el tratamiento con temsirolimus. Los hombres con parejas fértiles deben utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con temsirolimus.

COMPRESIÓN/CUMPLIMIENTO

- ✓ Asegurar la comprensión del tratamiento: efectos adversos, manejo...
- ✓ Valorar el grado de cumplimiento del tratamiento: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día...

Ficha 11. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con **tivozanib**

TIVOZANIB

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - Tratamiento de primera línea de CCR avanzado y en aquellos pacientes que no hayan recibido inhibidores VEGFR ni de la vía mTOR tras la progresión a un tratamiento previo con terapia de citocinas para la enfermedad avanzada.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 1340 mcg (1 cápsula) cada 24 horas durante 21 días cada 28 días hasta progresión y/o toxicidad inaceptable.
- ✓ Ajustes de dosis: En caso de ser necesaria reducción de dosis, puede reducirse a 890 mcg (1 cápsula de 890 mcg) una vez al día durante 21 días cada 28 días (periodo de descanso de 7 días entre cada ciclo).
 - En pacientes con insuficiencia hepática moderada se recomienda una cápsula de tivozanib 1340 mcg a días alternos. Otras fuentes (“UpToDate”) recomiendan que en insuficiencia hepática moderada se ha de reducir la dosis a 890 mcg al día durante 21 días cada 28 días.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica (electrolitos, enzimas pancreáticas).
 - Monitorizar la función renal en el paciente de edad avanzada.
 - Tensión arterial.
 - Monitorizar la función cardíaca.
 - Función hepática.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Las cápsulas se pueden tomar con o sin alimentos.
- ✓ Fijar hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Las cápsulas se deben tragar enteras con agua y no se deben abrir.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis, tómela lo antes posible y si se acerca demasiado a la siguiente toma, tome la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tome una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con medicamentos que contengan *Hypericum perforatum* (el efecto inductor puede persistir al menos dos semanas después de su retirada).
 - Se recomienda precaución con el tratamiento concomitante con inductores del CYP3A4.
 - Se recomienda precaución con medicamentos de absorción intestinal limitada por BRCP. Además, se recomienda un método anticonceptivo adicional ya que se desconoce si tivozanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Astenia, fatiga, debilidad	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Diarrea	- Hidratación adecuada - Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha - Evitar fibra (fruta y verdura excepto: manzana, zanahoria, plátano)
Hipertensión	- Control de tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consulte médico
Hipertensión	- Control de tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consulte médico
Síndrome mano-pie	- Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantenga las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devuelva la medicación sobrante a la farmacia de hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos un mes después de terminar el tratamiento.

ADHERENCIA

- ✓ Valorar el grado de comprensión de cada punto (hacer repetir al paciente cómo debe tomar la medicación)
- ✓

 ¿Es necesario un refuerzo de la información en futuras visitas? Sí/No.
- ✓ Valorar el grado de adherencia al tratamiento:
 - Contaje de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
- ✓ Interrogar directamente a paciente.

Ficha 12. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con **ipilimumab + nivolumab**
IPILIMUMAB + NIVOLUMAB

PACIENTE

- ✓ Edad.
- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal.
- ✓ Comorbilidades.
- ✓ Alergias.
- ✓ Interacciones.
- ✓ Revisar/Comprobar:
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucemia y electrolitos (K, Ca).
 - Función hepática.
 - Función renal.
 - Función tiroidea.
 - Serologías (Infección/Reactivación de hepatitis por VHB).

INDICACIÓN

- ✓ Tratamiento de primera línea en adultos con carcinoma de células renales avanzado o metastásico de riesgo intermedio/alto.

ESQUEMA

Fármaco	Dosis	Día	Vía
Fase de combinación			
Ciclo 1-4 (21 días)			
Ipilimumab	1 mg/kg	1	PIV 30 min
Nivolumab	3 mg/kg	1	PIV 30 min
Fase de monoterapia			
Ciclo 5-hasta progresión o toxicidad inaceptable			
Nivolumab	240 mg/14 días	1	PIV 30 min
	480 mg/28 días	1	PIV 60 min

PIV: perfusión intravenosa

- ✓ Para la fase de monoterapia, la primera dosis de nivolumab se debe administrar:
 - 3 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab/ ipilimumab si se administra 240 mg cada 2 semanas; o
 - 6 semanas después de la última dosis de la combinación de nivolumab/ ipilimumab si se administra 480 mg cada 4 semanas.
 - Duración de tratamiento: Hasta progresión o toxicidad inaceptable.

AJUSTE DE DOSIS

- ✓ Ajustes de dosis: la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Consultar ficha técnica.

- ✓ Función renal:

Insuficiencia renal	Ipilimumab	Nivolumab
Leve-moderada	Sin cambios	Sin cambios
Grave	Precaución	Precaución

- ✓ Función hepática:

Insuficiencia hepática	Bilirrubina	AST	Ipilimumab	Nivolumab
Leve	≤ 1,5 LSN	Cualquiera	Sin cambios	Sin cambios
Moderado	>1,5-3 LSN	Cualquiera	Sin cambios	Precaución
Grave	> 3 LSN	Cualquiera	Precaución	Precaución

LSN: límite superior normal; AST: aspartato-aminotransferasa

- ✓ Nivolumab y ipilimumab no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática de moderada a grave. Utilizar con precaución.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Ipilimumab + nivolumab en combinación: Administrar cada fármaco en perfusión intravenosa durante 30 minutos con un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, con un tamaño de poro de 0,2-1,2µm. Utilizar filtros distintos para cada perfusión.
- ✓ Nivolumab en monoterapia:
 - Si dosis de 240 mg administrar durante 30 minutos.
 - Si dosis de 480 mg administrar durante 60 minutos.
 - Utilizar un filtro en línea estéril, no pirógeno y de baja unión a proteínas, con un tamaño de poro de 0,2-1,2µm.
- ✓ No se recomienda el uso de premedicación de forma rutinaria para evitar la aparición de reacciones relacionadas con la perfusión.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo la que no requiere prescripción médica, medicina complementaria y alternativa y suplementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Evitar tratamiento concomitante con corticoides o inmunosupresores porque pueden interferir con el mecanismo de acción y reducir la eficacia de ambos inmunosupresores.

EFFECTOS ADVERSOS

Eventos adversos NO relacionados con el sistema inmunológico	
Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga, debilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día). - No conducir o manejar maquinaria peligrosa.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> - Buena higiene de la boca: limpieza dientes 3 veces al día o si molesta, emplear enjuagues sin alcohol - Beber líquidos - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente - Evitar alimentos ácidos
Anorexia	<ul style="list-style-type: none"> - Comer poco y frecuentemente. - Ingerir alimentos con alto poder calórico y proteico. - No beber durante las comidas para evitar saciedad precoz.

Eventos adversos NO relacionados con el sistema inmunológico	
Efecto adverso	Recomendaciones
Dolor de cabeza	- Tomar algún analgésico como paracetamol. - Si persiste, acudir a urgencias
Fiebre	- Si fiebre > 38°, acudir a urgencias
Palpitaciones, dolor en el pecho o dificultad para respirar	- Acudir a urgencias.
Reacciones relacionadas con la perfusión	- Suspender perfusión de ipilimumab o nivolumab.

Eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico
Endocrinopatías como hipotiroidismo, hipertiroidismo.
Colitis o toxicidad digestiva.
Neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial
Toxicidad cutánea.
Toxicidad musculo-esquelética.
Hepatotoxicidad.
Toxicidad renal.
Endocrinopatías como insuficiencia suprarrenal o hipofisitis, diabetes mellitus y cetoacidosis diabética.
Toxicidad ocular.
Toxicidad hematológica.
Cardiotoxicidad.
Neurotoxicidad.

- Los efectos secundarios más comunes de este tratamiento son los eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (irAE). Los irAE pueden intensificarse rápidamente y se requiere una estrecha vigilancia del paciente.
- Si se presenta cualquier efecto adverso relacionado con el sistema inmunitario se debe recomendar al paciente acudir a urgencias lo más pronto posible.
- La mayoría de las reacciones ocurren en la fase de inducción, pero también pueden aparecer meses después de la última dosis.

Las reacciones adversas en negrita son las que se pueden presentar más frecuentemente (> 1/10).

PRECAUCIÓN

- ✓ Pueden producirse reacciones relacionadas con la infusión.
- ✓ Pacientes que presenten síntomas como fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, deben ser monitorizados para descartar endocrinopatías inmunorrelacionadas.
- ✓ Pacientes con enfermedades autoinmunes como por ejemplo miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoides, enfermedad ocular autoinmune.
- ✓ Pacientes trasplantados.
- ✓ Pacientes con antecedentes de hepatitis vírica.
- ✓ Pacientes con VIH.
- ✓ Pacientes con irradiación previa en los pulmones.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

- ✓ Lactancia materna: no se recomienda por secreción a la leche materna.

COMPRESIÓN/CUMPLIMIENTO

- ✓ Asegurar la comprensión del tratamiento: efectos adversos y su manejo.
- ✓ Valorar el grado de cumplimiento del tratamiento: cumplimiento de las visitas médicas y asistencia a los tratamientos.

Ficha 13. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con **pembrolizumab**

PEMBROLIZUMAB

PACIENTE

- ✓ Edad.
- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG .
- ✓ Comorbilidades.
- ✓ Alergias.
- ✓ Revisar/Comprobar:
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucemia y electrolitos (K, Na, Ca, P).
 - Función hepática.
 - Función renal.
 - Función tiroidea.
 - Serologías (Infección/Reactivación de hepatitis por VHB).

INDICACIÓN

- ✓ Tratamiento adyuvante y en monoterapia, del carcinoma de células renales en adultos con aumento del riesgo de recidiva después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de las lesiones metastásicas.
- ✓ Financiación restringida a diciembre 2023: pacientes de riesgo intermedio/alto (se entiende como riesgo intermedio tumores pT2 y grado 4 o con características sarcomatoides, o pT3 de cualquier grado y N0, M0; los tumores de alto riesgo son aquellos pT4N0M0 de cualquier grado, o cualquier pT y cualquier grado con afectación ganglionar y M0).

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 200 mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas. Pembrolizumab se debe administrar hasta una duración máxima de un año, recidiva de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La ficha técnica sólo recoge la dosificación fija de Pembrolizumab, sin embargo, existe evidencia que la dosificación por peso (2 mg/kg cada 3 semanas) mantiene una exposición apropiada para su eficacia y seguridad.*
 - * Freshwater, T., A. Kondic, M. Ahmadi, et al. 2017. «Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications.» J Immunother Cancer 5:43.
- ✓ Ajustes de dosis: la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Consultar ficha técnica.
 - Insuficiencia hepática/renal leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis.
 - Insuficiencia hepática/renal grave: no se ha estudiado su uso.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Administrar en perfusión intravenosa de 30 minutos utilizando un filtro de 0,2-5µm de baja unión a proteínas.
- ✓ Se puede diluir en SF o SG5%. La dilución final debe tener una concentración entre 1 a 10mg/mL.
- ✓ No se recomienda el uso de premedicación de forma rutinaria para evitar la aparición de reacciones relacionadas por la infusión.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

- ✓ Interacciones: evitar tratamiento concomitante con corticoides o inmunosupresores ya que pueden reducir la efectividad de pembrolizumab.¹⁻²

EFECTOS ADVERSOS

Eventos adversos NO relacionados con el sistema inmunológico	
Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga, cansancio	<ul style="list-style-type: none"> - Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día). - No conducir o manejar maquinaria peligrosa.
Boca seca	<ul style="list-style-type: none"> - Beba agua frecuentemente.
Disminución del apetito	<ul style="list-style-type: none"> - Comer poco y frecuentemente. - Ingerir alimentos con alto poder calórico y proteico. - No beber durante las comidas para evitar saciedad precoz.

Eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (irAE)
Hipotiroidismo, hipertiroidismo.
Colitis.
Neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial
Toxicidad cutánea (erupción grave que incluye prurito, ampollas en la piel, ulceración y necrosis).
Toxicidad musculo-esquelética (artritis inflamatoria, artralgias, sinovitis, mialgia, vasculitis, miositis, miocarditis y rabdomiólisis).
Hepatotoxicidad
Toxicidad renal (nefritis grave o insuficiencia renal).
Insuficiencia suprarrenal o hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo).
Diabetes mellitus y cetoacidosis diabética.
Toxicidad ocular (visión borrosa, dolor ocular, uveítis/iritis, blefaritis, neuritis óptica, estenosis del conducto lagrimal, conjuntivitis, hiperlagrimeo, ojos llorosos o secos y fotofobia).
Toxicidad hematológica (anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica trombótica adquirida, anemia aplásica, trombocitopenia inmunitaria, hemofilia adquirida, síndrome urémico hemolítico y linfopenia).
Cardiotoxicidad (miocarditis, reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, arritmia, pericarditis, isquemia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva).
Neurotoxicidad (desmielinización, neuropatía, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, síndrome miasténico, meningitis aséptica, encefalitis).

- Los efectos secundarios más comunes con pembrolizumab son los eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (irAE). Los irAE pueden intensificarse rápidamente y se requiere una vigilancia estrecha del paciente.
- Los pacientes que presenten síntomas como fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, deben ser monitorizados para descartar endocrinopatías inmunorrelacionadas.
- Las reacciones adversas en negrita son las que se pueden presentar más frecuentemente ($\geq 10\%$).
- Si se presenta cualquier efecto adverso relacionado con el sistema inmunitario se debe recomendar al paciente acudir a urgencias lo antes posible.

PRECAUCIÓN

- ✓ Pueden producirse reacciones relacionadas con la infusión.
- ✓ Se recomienda el uso con precaución y una monitorización estrecha en pacientes con enfermedad basales como colitis, insuficiencia hepática, desórdenes endocrinos, respiratorios o diabetes.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 4 meses siguientes a la última dosis de pembrolizumab.

COMPRENSIÓN/CUMPLIMIENTO

- ✓ Asegurar la comprensión del tratamiento: efectos adversos, manejo de los mismos...
- ✓ Valorar el grado de cumplimiento del tratamiento: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día...

Ficha 14. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con everolimus

EVEROLIMUS

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - CCR avanzado en adultos que han progresado durante o después del tratamiento con una terapia dirigida al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 10 mg (1 comprimido de 10 mg) en una sola toma una vez al día de forma continua hasta progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: Con reacciones adversas grado 1 no suele requerirse un ajuste de la dosis. Si se precisa una reducción, la dosis recomendada es de 5 mg/día, que es la mínima dosis recomendada.
 - Insuficiencia hepática: valorar la dosis según la función hepática:
 - Leve (Child-Pugh A): 7,5 mg/día.
 - Moderada (Child-Pugh B): 5 mg/día.
 - Grave (Child-Pugh C): no superar 2,5 mg/día. Valorar el balance beneficio/riesgo.
 - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis.
- ✓ Suspender el tratamiento antes de una cirugía, pues everolimus retrasa la cicatrización.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica y perfil lipídico (glucemia, lípidos y colesterol).
 - Función renal (creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), proteínas en orina).
 - Hemograma.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Hay que tomarlo todos los días de la misma forma (con o sin alimentos).
- ✓ Fijar hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis, tome la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tome una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 o glicoproteína-P, ya que everolimus es sustrato de estas enzimas.
 - Evitar la administración de vacunas durante el tratamiento porque pueden ver reducida su eficacia. Evitar administrar vacunas vivas.
 - Los pacientes que toman IECA tienen más riesgo de sufrir angioedema.
 - Evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Diarrea	- Hidratación adecuada - Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha - Evitar fibra (fruta y verdura excepto: manzana, zanahoria, plátano)
Mucositis	- Buena higiene de la boca: limpieza dientes 3 veces al día o si molesta, emplear enjuagues que no contengan alcohol - Beber líquidos - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente - Evitar alimentos ácidos - Evitar enjuagues bucales con alcohol, peróxido, yodo y derivados del tomillo porque pueden empeorar la mucositis
Rash, sequedad de la piel	- Evitar baños con agua caliente. Es mejor una ducha con agua templada - Usar champús y jabones suaves, y cremas hidratantes
Neutropenia	- Lavarse las manos después de ir al baño o antes de las comidas - Evitar el contacto con personas enfermas con infecciones - En caso de fiebre > 38°, acuda a urgencias
Fiebre	- En caso de fiebre > 38°, acuda a urgencias
Cefalea	- Puede tomar algún analgésico

- Otros: infecciones (37%), edema (25%), tos (30%), neumonitis no infecciosa (14%).
- Graves (grados 3 y 4): mucositis (<5%), anemia (10-13%), hiperglucemia (6-16%), infecciones (incluyendo neumonía), (<10%), neumonitis no infecciosa (4%), disnea (<7%), linfopenia (18%), hipofosfatemia (6%).
- Precauciones: Se ha de tener cuidado con la reactivación del virus de la hepatitis B. No se deben emplear enjuagues con alcohol, yodo, peróxido y derivados del tomillo porque pueden exacerbar la condición.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantenga las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devuelva la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar un método de anticoncepción altamente efectivo (p.ej. métodos de control de la natalidad hormonales sin estrógeno orales, inyectados, o implantes, anticonceptivos basados en progesterona, histerectomía, ligadura de trompas, abstinencia completa, métodos de barrera, dispositivos intrauterinos (DIU), y/o esterilización femenina/masculina) mientras reciben tratamiento con everolimus, y hasta 8 semanas después de finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA

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

Ficha 15. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con **axitinib**

AXITINIB

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - CCR avanzado en adultos tras fracaso a sunitinib o citocinas.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 5 mg (1 comprimido de 5 mg) cada 12 horas de forma continua hasta progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento. Los pacientes que toleran la dosis de 5 mg/12 h sin reacciones adversas grado > 2 durante 14 días puede aumentar a 7 mg/12 h, e incluso aumentar hasta 10 mg/12 h si toleran la dosis anterior.
 - Si es necesario reducir la dosis, el primer escalón es 3 mg/12 h o incluso a 2 mg/12 h.
 - Insuficiencia hepática:
 - Leve (Child-Pugh A): no se requiere ajuste de la dosis.
 - Moderada (Child-Pugh B): reducir la dosis un 50%.
 - Grave (Child-Pugh C): no se debe utilizar en estos pacientes.
 - Insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de la dosis. No hay datos con aclaramientos de creatinina inferiores a 15 ml/min.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica y hemograma.
 - Función cardíaca y monitorizar la tensión arterial.
 - Función tiroidea.
 - Función hepática.
 - Monitorizar la proteinuria.
- ✓ Precauciones:
 - Usar con precaución en pacientes con antecedentes o con mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos. El aumento de hemoglobina puede aumentar este riesgo.
 - Valorar su uso en pacientes con bradicardias o bradiarritmias, o que toman fármacos que reducen la frecuencia cardíaca.
 - Valorar su uso en pacientes con metástasis cerebrales no tratadas, embolismo pulmonar en los últimos 6 meses o sangrado activo en los últimos 3 meses.
 - Interrumpir en caso de procedimiento quirúrgico, pues retrasa la cicatrización.

ADMINISTRACIÓN

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

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

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

- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, ya que axitinib es su sustrato.
 - Evitar la administración de inhibidores de la bomba de protones y de antiH₂ porque reducen su absorción.
 - Evitar tomar zumo de pomelo durante el tratamiento.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Diarrea	- Hidratación adecuada - Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha - Evitar fibra (fruta y verdura excepto: manzana, zanahoria, plátano)
Estreñimiento	- Beber líquidos - Tomar fibra: fruta y verdura (excepto: plátano, manzana y zanahoria)
Náuseas y vómitos	- Evitar tomar exceso de líquidos en las comidas - Evitar comidas ricas en grasa - Descansar incorporado al menos 1h después de las comidas - Comer poca cantidad 5-6 veces al día - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente
Hipertensión	- Control de tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consulte médico
Fiebre	- En caso de fiebre > 38°, acuda a urgencias
Síndrome mano-pie	- Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)

- Otros: disfonía (31%), pérdida de peso (25%), hipotiroidismo (19%), trombopenia (15%).
- Graves (grados 3 y 4): insuficiencia cardiaca congestiva, proteinuria, hemorragias (hemoptisis, hemorragia digestiva, hematuria, hemorragia cerebral), fenómenos tromboembólicos (accidente cerebro-vascular, embolismo pulmonar, trombosis venosa profunda) hipertensión, trombopenia perforación gastrointestinal, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantenga las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devuelva la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta una semana tras finalizar el tratamiento.

ADHERENCIA

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

Ficha 16. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con **sorafenib**

SORAFENIB

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - CCR avanzado en los que ha progresado el tratamiento previo con IFN- α o IL-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) cada 12 horas de forma continua hasta progresión y/o toxicidad.
- ✓ Ajustes de dosis: la dosis se puede reducir a 400 mg/24 h (2 comprimidos de 200 mg) en una única dosis diaria.
 - Insuficiencia hepática leve o moderada: no es necesario ajustar la dosis.
 - Insuficiencia hepática grave: no recomendado.
 - Insuficiencia renal: no es necesario el ajuste de la dosis.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica (electrolitos).
 - Monitorizar la función renal en el paciente de edad avanzada.
 - Tensión arterial.
 - Función cardíaca.
 - Función hepática.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Se recomienda tomarlo fuera de las comidas o con una comida baja en grasas, ya que las grasas reducen la biodisponibilidad.
- ✓ Fijar hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis, tómela lo antes posible y si se acerca demasiado a la siguiente toma, tome la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tome una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar el tratamiento concomitante con inhibidores o inductores potentes de CYP3A4, ya que sorafenib es su sustrato
 - Sorafenib inhibe CYP2B6 y CYP2C8, por lo que hay que tener precaución si se administra con sustratos de estos citocromos.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Anorexia, fatiga, debilidad	– Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Diarrea	– Hidratación adecuada – Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha – Evitar fibra (fruta y verdura excepto: manzana, zanahoria, plátano)

Efecto adverso	Recomendaciones
Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Beber líquidos - Tomar fibra: fruta y verdura (excepto: plátano, manzana y zanahoria)
Hipertensión	<ul style="list-style-type: none"> - Control de tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consulte médico
Hemorragias	<ul style="list-style-type: none"> - Tener cuidado con tijeras y cuchillos afilados - Avisar antes de una intervención quirúrgica - Cuidado con caídas - Acudir a urgencias si aparece sangre en orina o heces, o si aparece hematoma no justificado
Síndrome mano-pie	<ul style="list-style-type: none"> - Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)

- Otros: linfopenia (23%), decoloración de la piel, rash (27-40%), eritema (>10%), alopecia (27%), hipofosfatemia, (45%), dolor/dolor tumoral/cefalea (>10%).
- Graves (grados 3 y 4): isquemia cardiaca/infarto, perforación gastrointestinal, osteonecrosis mandibular, hemorragia/hemorragia cerebral, Incremento de amilasa, de lipasa.
- Precauciones: evitar en pacientes con enfermedad arterial coronaria o infarto de miocardio reciente. Se ha de tener cuidado en pacientes con hipertensión mal controlada o enfermedad cardiaca. Interrumpir su uso en caso de procedimiento quirúrgico, al menos 10 días antes y 2 semanas después de la intervención.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantenga las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devuelva la medicación sobrante a la farmacia de hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos 6 meses después de finalizar.

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:
 - Contaje de medicación sobrante (real) versus teórico.
 - Seguimiento de visitas.
 - Interrogar directamente a paciente.

Ficha 17. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con nivolumab

NIVOLUMAB

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal.
- ✓ Comorbilidades.
- ✓ Alergias.
- ✓ Interacciones.
- ✓ Indicación:
 - En monoterapia en el tratamiento de CCR avanzado en adultos después de tratamiento previo.

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 240 mg en infusión intravenosa de 30 min una vez cada 14 días o bien 480 mg en infusión intravenosa de 60 min una vez cada 28 días; hasta progresión y/o toxicidad. La ficha técnica sólo recoge la dosificación fija de Nivolumab, sin embargo, existe evidencia que la dosificación por peso (3 mg/kg cada 2 semanas) mantiene una exposición apropiada para su eficacia y seguridad.*
 - * Long, G. V., S. S. Tykodi, J. G. Schneider, et al. 2018. «Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer.» Ann Oncol 29(11):2208-2213.
 - * Zhao, X., S. Suryawanshi, M. Hruska, et al. 2017. «Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors.» Ann Oncol 28(8):2002-2008.
- ✓ Ajustes de dosis: no se recomienda ni escalada ni reducción de dosis. la aparición de reacciones adversas graves o no tolerables puede requerir interrupción temporal o definitiva del tratamiento. Consultar ficha técnica.
 - Insuficiencia hepática grave: no recomendado.
- ✓ Revisar:
 - Hemograma.
 - Bioquímica con glucemia y electrolitos (K, Ca).
 - Función hepática.
 - Función renal.
 - Función tiroidea.
 - Serologías (Infección/Reactivación de hepatitis por VHB).

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Administrar durante 30 minutos (240 mg) o 60 minutos (480 mg) con un filtro de 0,2 – 1,2 µm de baja absorción.
- ✓ No se recomienda el uso de premedicación de forma rutinaria para evitar la aparición de reacciones relacionadas con la perfusión.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante incluyendo OTC, medicina complementaria y complementos dietéticos.
- ✓ Interacciones: evitar tratamiento concomitante con corticoides o inmunosupresores porque pueden interferir con el mecanismo de acción. Los corticoides pueden emplearse en el tratamiento de los efectos adversos relacionados con el sistema inmune.

EFFECTOS ADVERSOS

Eventos adversos NO relacionados con el sistema inmunológico	
Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga, debilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día). - No conducir o manejar maquinaria peligrosa.
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> - Buena higiene de la boca: limpieza dientes 3 veces al día o si molesta, emplear enjuagues sin alcohol - Beber líquidos - Tomar alimentos fríos o a temperatura ambiente - Evitar alimentos ácidos
Anorexia	<ul style="list-style-type: none"> - Comer poco y frecuentemente. - Ingerir alimentos con alto poder calórico y proteico. - No beber durante las comidas para evitar saciedad precoz.
Dolor de cabeza	<ul style="list-style-type: none"> - Tomar algún analgésico como paracetamol. - Si persiste, acudir a urgencias
Fiebre	<ul style="list-style-type: none"> - Si fiebre > 38°, acudir a urgencias
Palpitaciones, dolor en el pecho o dificultad para respirar	<ul style="list-style-type: none"> - Acudir a urgencias.
Reacciones relacionadas con la perfusión	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender perfusión de nivolumab.

Eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico
Endocrinopatías como hipotiroidismo, hipertiroidismo .
Colitis o toxicidad digestiva.
Neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial
Toxicidad cutánea .
Toxicidad musculo-esquelética .
Hepatotoxicidad.
Toxicidad renal.
Endocrinopatías como insuficiencia suprarrenal o hipofisitis, diabetes mellitus y cetoacidosis diabética.
Toxicidad ocular.
Toxicidad hematológica.
Cardiotoxicidad.
Neurotoxicidad.

- Los efectos secundarios más comunes de este tratamiento son los eventos adversos relacionados con el sistema inmunológico (irAE). Los irAE pueden intensificarse rápidamente y se requiere una estrecha vigilancia del paciente.
- Si se presenta cualquier efecto adverso relacionado con el sistema inmunitario se debe recomendar al paciente acudir a urgencias lo más pronto posible.
- La mayoría de las reacciones ocurren en la fase de inducción, pero también pueden aparecer meses después de la última dosis.
- Las reacciones adversas en negrita son las que se pueden presentar más frecuentemente (> 1/10).

PRECAUCIÓN

- ✓ Pueden producirse reacciones relacionadas con la infusión.
- ✓ Pacientes que presenten síntomas como fatiga, cefalea, cambios en el estado mental, dolor abdominal, hábitos intestinales inusuales e hipotensión, deben ser monitorizados para descartar endocrinopatías inmunorrelacionadas.

- ✓ Pacientes con enfermedades autoinmunes como por ejemplo miastenia gravis, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoides, enfermedad ocular autoinmune.
- ✓ Pacientes trasplantados.
- ✓ Pacientes con antecedentes de hepatitis vírica.
- ✓ Pacientes con VIH.
- ✓ Pacientes con irradiación previa en los pulmones.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Medidas anticonceptivas: se deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos al menos hasta los 5 meses siguientes a la última dosis de nivolumab.

COMPRENSIÓN/CUMPLIMIENTO

- ✓ Asegurar la comprensión del tratamiento: efectos adversos, manejo...
- ✓ Valorar el grado de cumplimiento del tratamiento: cumplimiento de las visitas al médico, al hospital de día...

Ficha 18. Recomendaciones para el tratamiento del cáncer renal con **cabozantinib**

CABOZANTINIB

PACIENTE

- ✓ Sexo.
- ✓ ECOG ____
- ✓ Indicación:
 - Tratamiento del CCR avanzado en adultos después del tratamiento con una terapia previa dirigida al factor de crecimiento endotelial vascular.
 - Tratamiento del CCR en primera línea de pacientes adultos con riesgo intermedio o elevado (indicación con resolución negativa de financiación en diciembre 2023).

DOSIS

- ✓ Dosis recomendada: 60 mg (1 comprimido) cada 24 horas hasta progresión y/o toxicidad inaceptable.
- ✓ Ajustes de dosis: En caso de ser necesaria reducción de dosis, puede reducirse a 40 mg al día, en una primera reducción, o a 20mg al día, en un segundo nivel de reducción.
- ✓ No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, en pacientes con edad avanzada, ni en pacientes con insuficiencia hepática leve.
- ✓ No se recomienda la administración de cabozantinib en pacientes con insuficiencia hepática grave por la falta de experiencia clínica.
- ✓ Revisar:
 - Bioquímica (electrolitos, enzimas hepáticas).
 - Monitorizar la función renal en el paciente de edad avanzada.
 - Tensión arterial.
 - Monitorizar la función cardíaca.
 - Función tiroidea.
- ✓ Duración del tratamiento. hasta que el paciente deje de beneficiarse clínicamente del tratamiento o hasta que se produzcan niveles de toxicidad inaceptables.

ADMINISTRACIÓN

- ✓ Los comprimidos se deben de tomar 2 horas antes de ingerir cualquier alimento o 1 hora después de haberlo hecho.
- ✓ Fijar hora de administración con el paciente/cuidador ____:____ h.
- ✓ Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y no se deben partir ni triturar.
- ✓ Si se ha olvidado tomar una dosis, tómela lo antes posible y si se acerca demasiado a la siguiente toma, tome la siguiente dosis a la hora habitual. Nunca tome una dosis doble para compensar un olvido.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ✓ Revisar la medicación concomitante, medicina alternativa y fitoterapia.
- ✓ Interacciones:
 - Se debe evitar la administración crónica de agentes que sean inductores potentes de CYP3A4 con cabozantinib.
 - Cabozantinib puede tener el potencial de incrementar las concentraciones plasmáticas de sustratos de Pgp administrados de forma conjunta (dabigatran, digoxina,etc...).
 - Se debe tener precaución en la administración concomitante de inhibidores de MRP2 (como ciclosporina, efavirenz o emtricitabina).

- Los quelantes de las sales biliares, como la colestiramina, pueden interactuar con cabozantinib y afectar a la absorción (o reabsorción), ocasionando una reducción potencial de la exposición.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Astenia, fatiga, debilidad (56-83%)	- Haga ejercicio suave (ej. caminar 15 min/día)
Diarrea (70-75%)	- Hidratación adecuada - Dieta blanda: arroz, carne y pescado a la plancha - Evitar fibra (fruta y verdura excepto: manzana, zanahoria, plátano)
Hipertensión (37-82%)	- Control de tensión arterial frecuente - Dieta sin sal, sin café - Consulte médico
Síndrome mano-pie (42%)	- Buena hidratación de manos y pies (varias veces al día)

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ✓ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco:
 - Mantenga los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devuelva la medicación sobrante a la farmacia de hospital.
- ✓ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y, como mínimo, hasta cuatro meses después de completar el tratamiento.
- ✓ Interrumpir como mínimo 28 días antes de intervenciones quirúrgicas programadas, incluido procedimientos dentales invasivos. Reiniciar pasadas 2 semanas si cicatrización adecuada.

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:
 - Contaje de medicación sobrante (real) *versus* teórico.
 - Seguimiento de visitas.
- ✓ Interrogar directamente a paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); 2016 [cited 2017 22nd July]. Available from: https://www.sefh.es/sefhpdfs/Libro_CMO.pdf.
2. Epstein RM, Street RL. Patient-Centered Communication in Cancer Care: Promoting Healing and Reducing Suffering. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007.
3. Die-Trill M. Más allá de las palabras: Principios generales de la comunicación con el enfermo oncológico. Psico-oncología. Madrid: ADES ediciones S.L.; 2003. p. 661-74.
4. Pearce C, Dwan K, Arnold M, Phillips C, Trumble S. Doctor, patient and computer—a framework for the new consultation. *Int J Med Inform.* 2009;78(1):32-8.
5. Levit L, Smith AP, Benz EJ, Ferrell B. Ensuring quality cancer care through the oncology workforce. *J Oncol Pract.* 2010;6(1):7-11.
6. Rodríguez Salvador JJ. Comunicación no verbal. *Form Med Contin Aten Prim.* 2004;11(8):433-42.
7. Ekman P, Friesen WV. *Unmasking the face: a guide to recognising emotions from facial clues*: Malor Books; 2003.
8. Brown RF, Bylund C, Kissane DW. *Principles of communications skills training in cancer care*. 2nd ed. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederber MS, Loscalzo MJ, McCorkle R, editors: Oxford University Press; 2010.
9. Robinson TE, L. WG, Houchins JC. Improving communication with older patients: Tips from the literature 2006 [cited 2017 April]. Available from: <http://www.aafp.org/fpm/2006/0900/p73.pdf>.
10. Montes Escalante I. Entrevista Clínica. 8º Curso-Taller de Casos Clínicos para Farmacéuticos de Hospital. 2015.
11. GEDEFO, SEFH. Plan estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Oncohematológico. Líneas estratégicas y objetivos 2020 [cited 2017 April]. Available from: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/2016/plan%20estratgico%202020.pdf>.
12. Institute for Healthcare Improvement. Medication Reconciliation to Prevent Adverse Drug Events [cited 2017 April]. Available from: <http://www.ihl.org/Topics/ADEsMedicationReconciliation/Pages/default.aspx>.
13. Almanasreh E, Moles R, Chen TF. The medication reconciliation process and classification of discrepancies: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):645-58.
14. Vega TG, Sierra-Sanchez JF, Martínez-Bautista MJ, García-Martin F, Suarez-Carrascosa F, Baena-Canada JM. Medication Reconciliation in Oncological Patients: A Randomized Clinical Trial. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(6):734-40.
15. Guia per a la implantacio de programes de conciliacio de la medicacio als centres sanitaris [cited 2017 April]. Available from: http://www.scfarmclin.org/docs/conciliacio/conciliacion_medica_cat.pdf.
16. Bjeldbak-Olesen M, Danielsen AG, Tomsen DV, Jakobsen TJ. Medication reconciliation is a prerequisite for obtaining a valid medication review. *Dan Med J.* 2013;60(4):A4605.
17. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos 2014 [cited 2017 April]. Available from: http://www.seguridadelpaciente.es/resources/documentos/2014/Proyecto_marc_nipo.pdf.
18. Citostáticos orales: ¿Qué debemos saber? [cited 2017 April]. Available from: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_22_N_8_9_citostaticos.pdf.
19. Zimmer J, Niemann D, Seltmann K, Fischer L, Christiansen H, Frontini R, et al. Managing of oral medicines in paediatric oncology: can a handbook and a pharmaceutical counselling intervention for patients and their parents prevent knowledge deficits? A pilot study. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23:100-5.
20. Lam MS. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy.* 2011;31(2):164-92.

21. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Dípticos de información al paciente. Medidas Higiénicas [cited 2017 April]. Available from: gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/images/stories/documentos/info_paciente/Diptico_Medidas_Higienicas.pdf.
22. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) [cited 2017 April]. Available from: <http://www.seom.org/>.
23. LeBlanc TW, McNeil MJ, Kamal AH, Currow DC, Abernethy AP. Polypharmacy in patients with advanced cancer and the role of medication discontinuation. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):e333-41.
24. Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B. Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(6):1289-302.
25. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2381-8.
26. El Alili M, Vrijens B, Demonceau J, Evers SM, Hiligsmann M. A scoping review of studies comparing the medication event monitoring system (MEMS) with alternative methods for measuring medication adherence. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(1):268-79.
27. Grupo español para el desarrollo de la farmacia oncológica (GEDEFO). Validación de la prescripción del paciente oncohematológico. Julio 2017.
28. World Health Organization. GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020 [cited 2023 September]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
29. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del Cáncer en España 2022 [cited 2023 September]. Available from: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
30. Steliarova-Foucher E, O'Callaghan M, Ferlay J, Masuyer E, Rosso S, Forman D, et al. The European Cancer Observatory: A new data resource. *Eur J Cancer.* 2015;51(9):1131-43.
31. European Network of Cancer Registries [cited 2017 April]. Available from: <http://www.enrc.eu/>.
32. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol.* 2016;27(5):926-33.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. Version 2.2017 [cited 2017 April]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
34. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2012;367(3):203-13.
35. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med.* 1989;321(7):419-24.
36. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351(15):1502-12.
37. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(21):1995-2005.
38. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368(2):138-48.
39. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-97.
40. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424-33.
41. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1147-54.

42. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(3):213-23.
43. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(5):411-22.
44. World Health Organization, European Cancer Observatory. Kidney Cancer [cited 2017 April]. Available from: <http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=42>.
45. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2017 [cited 2017 April]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf.
46. Greene R. Oncology Prep Course 2015: Online Course with Continuing Education Credit for BCOP Recertification. Chapter 15: Bladder, renal cell and testicular cancers. 2015.
47. European Medicines Agency. Ficha técnica de sunitinib (Sutent®, Pfizer Ltd.) [cited 2017 April]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf.
48. British Columbia Cancer Agency. Sunitinib monograph [cited 2017 April]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Sunitinib_monograph_1Dec2013.pdf.
49. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):115-24.
50. Lee JL, Kim MK, Park I, Ahn JH, Lee DH, Ryou HM, et al. Randomized phase II trial of Sunitinib four weeks on and two weeks off versus Two weeks on and One week off in metastatic clear-cell type Renal cell carcinoma: RESTORE trial. *Ann Oncol*. 2015;26(11):2300-5.
51. European Medicines Agency. Ficha técnica de pazopanib (Votrient®, Novartis Europharm Ltd.) [cited 2017 April]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/001141/WC50094272.pdf.
52. British Columbia Cancer Agency. Pazopanib monograph [cited 2017 April]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Pazopanib_monograph_1Oct2015.pdf.
53. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-31.
54. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):1061-8.
55. European Medicines Agency. Ficha técnica de temsirolimus (Torisel®, Pfizer Ltd.) [cited 2017 April]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf.
56. British Columbia Cancer Agency. Temsirolimus monograph [cited 2017 April]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Temsirolimus_monograph_1July2014.pdf.
57. European Medicines Agency. Ficha técnica de everolimus (Afinitor®, Novartis Europharm Ltd.) [cited 2017 April]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/001038/WC50022814.pdf.
58. British Columbia Cancer Agency. Everolimus monograph [cited 2017 April]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Everolimus_monograph_1May2016.pdf.
59. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008;372(9637):449-56.

60. European Medicines Agency. Ficha técnica de axitinib (Inlyta®, Pfizer Ltd.) [cited 2017 April]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf.
61. British Columbia Cancer Agency. Axitinib monograph [cited 2017 April]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Axitinib_monograph_1March2014.pdf.
62. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, Stus VP, Lipatov ON, Bair AH, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287-94.
63. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
64. European Medicines Agency. Ficha técnica de sorafenib (Nexavar®, Bayer Pharma Ag.) [cited 2017 April]. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf.
65. British Columbia Cancer Agency. Sorafenib monograph [cited 2017 April]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Sorafenib_monograph_1Dec2014.pdf.
66. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczyluk C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):125-34.
67. European Medicines Agency. Ficha técnica de nivolumab (Opdivo®, Bristol Myers Squibb Pharma Eeig) [cited 2017 April]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR__Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf.
68. British Columbia Cancer Agency. Nivolumab monograph [cited 2017 April]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Nivolumab_monograph_1Mar2017.pdf.
69. European Medicines Agency. Ficha técnica de apalutamida (Erleada®, Janssen-Cilag International N.V) [cited 2023 November]. Available from: Erleada, INN-apalutamide (aemps.es)
70. British Columbia Cancer Agency. Apalutamida monograph [cited 2023 November]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Apalutamide_monograph.pdf
71. Cancer Institute NSW. eviQ. Apalutamide. [cited 2023 November]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/prostate/4040-prostate-locally-advanced-or-metastatic-apalu>
72. European Medicines Agency. Ficha técnica de darolutamida (Nubequa®, Bayer AG) [cited 2023 November]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201432001/FT_1201432001.html
73. British Columbia Cancer Agency. Darolutamide Patient Handout. [cited 2023 November]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Darolutamide_handout.pdf
74. Cancer Care Ontario. Darolutamide Monograph [cited 2023 November]. Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/68626>
75. Cancer Institute NSW. eviQ. Darolutamide. [cited 2023 November]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/prostate/4078-prostate-non-metastatic-castration-resistant>
76. European Medicines Agency. Ficha técnica de tivozanib (Fotivda®, Recordati Netherlands B.V.) [cited 2023 November]. Available from: Fotivda, INN-tivozanib (aemps.es)
77. UpToDate. Tivozanib: Drug Information. [cited 2023 November]
78. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, Bondarenko I, Lesovoy V, Lipatov O, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:3791-9.

80. European Medicines Agency. Ficha técnica de Ipilimumab (Yervoy®, Bristol Myers Squibb Pharma Eeig) [cited August 2023]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/11698001/FT_11698001.html
81. British Columbia Cancer Agency. Ipilimumab monograph [cited September 2023]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Ipilimumab_monograph.pdf
82. British Columbia Cancer Agency. Nivolumab monograph [cited September 2023]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Nivolumab_monograph.pdf
83. Cancer Institute NSW. eviQ. Ipilimumab and nivolumab. [cited September 2023]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/urogenital/renal/3561-renal-cell-metastatic-ipilimumab-and-nivoluma>
84. Cancer Institute NSW. eviQ. Management of immune-related adverse events (irAEs) [cited September 2023]. Available from: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/immunological/1993-management-of-immune-related-adverse-events>
85. British Columbia Cancer Agency. [cited September 2023]. Available from: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Genitourinary/GUAVIPNI_Handout.pdf
86. Agencia española del medicamentos y productos sanitarios. Ficha técnica de pembrolizumab (Keytruda®, Merck Sharop & Dohme). [cited September 2023]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151024002/FT_1151024002.html#5
87. British Columbia Cancer Agency. Pembrolizumab monograph. [cited September 2023] Available from: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Pembrolizumab_monograph.pdf
88. Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564)_ 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1133-44.
89. Cancer Care Ontario. Pembrolizumab monograph. [cited September 2023] Available from: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44411>.
90. Hwang JP, Feld JJ, Hammond SP, Wang SH, Alston-Johnson DE, Cryer DR et al. Hepatitis B virus screening and management for patients with cancer prior to therapy: ASCO provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol* 2020; 38:3698-3715.
91. European Medicines Agency. Ficha técnica de cabozantinib (Cabometyx®, Ipsen.) [cited 2023 September]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_es.pdf
92. T.K. Choueiri et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update *European Journal of Cancer* 94 (2018) 115e125
93. T.K. Choueiri et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma *Engl J Med* 2015;373:1814-23.

RECURSOS DE INFORMACIÓN

1. Agencias Reguladoras: Fichas técnicas de medicamentos	
Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	https://www.aemps.gob.es/
European Medicines Agency (EMA)	http://www.ema.europa.eu/ema
Food and Drug Administration (FDA)	https://www.fda.gov/AboutFDA/EnEspañol/default.htm
2. Guías de Práctica Clínica	
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)	http://www.seom.org
European Society for Medical Oncology (ESMO)	http://www.esmo.org
Fundación Española de Hematología y Hemoterapia (FEEHH/PETHEMA)	http://www.sehh.es/es
European Hematology Association (EHA)	http://www.ehaweb.org
American Society of Hematology (ASH)	http://www.hematology.org
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	https://www.nccn.org
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	https://www.nice.org.uk
National Cancer Institute (NCI)	http://www.cancer.gov
2. Bases de datos de oncología	
BC Cancer Agency	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/cancer-drug-manual/drug-index
Cancer Care Ontario	https://www.cancercare.on.ca/cms/One.aspx?portalId=1377&pageId=10760
3. Interacciones de medicamentos	
Grupo Español de Farmacia Oncológica (GEDEFO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)	https://gruposdetrabajo.sefh.es/gedefo/
BC Cancer Agency	http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/professional-resources/cancer-drug-manual/drug-index
Cancer Care Ontario	https://www.cancercareontario.ca/en
University of Liverpool	https://cancer-druginteractions.org/checker
Up to Date	http://www.uptodate.com/es/home
Drugs	https://www.drugs.com
Lexicomp	acceso restringido
Micromedex	acceso restringido
Medscape	http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker
4. Interacciones con tratamientos alternativos	
The Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) EMA	https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-herbal-medicinal-products-hmpc
Memorial Sloan Kettering	https://www.mskcc.org/cancer-care/diagnosis-treatment/symptom-management/integrative-medicine/herbs/search
Natural Standard	acceso restringido
Micromedex	acceso restringido
Lexicomp	acceso restringido
Medinteract	http://www.medinteract.net

4. Interacciones con tratamientos alternativos	
Stockley's Drug Interactions	https://www.medicinescomplete.com/mc/stockley/current/login.htm?uri=https%3A%2F%2Fwww.medicinescomplete.com%2Fmc%2Fstockley%2Fcurrent%2F
P450 Drug Interaction Table	http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table
Herbal Medicines	https://medlineplus.gov/herbalmedicine.html
Stockley's Herbal Medicines Interactions	https://www.medicinescomplete.com/mc/shmi/current/login.htm?uri=https%3A%2F%2Fwww.medicinescomplete.com%2Fmc%2Fshmi%2Fcurrent%2F
5. Interacciones con medicamentos de grupos especiales	
VIH interacciones, Universidad de Liverpool	http://www.hiv-druginteractions.org
VIH interacciones, Hospital Clínico de Barcelona	http://www.interaccionesvih.com
VHC interacciones, Universidad de Liverpool	http://www.hep-druginteractions.org
Interacciones de medicamentos que alteran QT	https://crediblemeds.org
6. Embarazo y lactancia	
e-lactancia	http://e-lactancia.org
Drugs and Lactation Database	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/
Prescribing Medicines in Pregnancy Database	https://www.tga.gov.au/prescribing-medicines-pregnancy-database
Micromedex	acceso restringido
Lexicomp	acceso restringido
7. Pediatría	
British National Formulary for Children	https://www.medicinescomplete.com/mc/bnfc/2011
Pediamecum	http://pediamecum.es
8. Administración y preparación de medicamentos	
Sociedad española de Enfermería Oncológica (SEEO)	https://seeo.org/fichas/
Micromedex	acceso restringido
Lexicomp	acceso restringido
9. Desprescripción	
STOPP-START	http://ageing.oxfordjournals.org/content/early/2014/10/16/ageing.afu145.full.pdf
BEERS	http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jgs.13702/abstract;jsessionid=4D39457CA1FBA8E10EC60666F0B861A3.f03t01
Algoritmo de Garfinkel	http://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/226051
Elementos básicos del abordaje de la medicación en el paciente crónico	https://issuu.com/sefap/docs/sefap
Medication Appropriateness Index (MAI)	journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/aph.1D313?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
Cuestionario Hamdy	http://www.aafp.org/afp/2007/1215/p1837.html
PRISCUS	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933536/

10. Información al paciente	
Micromedex	acceso restringido
Centro Información de Medicamentos de Cataluña (CedimCat)	https://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/cedimcat
Centro Información de Medicamentos «i-botika» País Vasco	http://www.osakidetza.euskadi.eus/r85-chpaib00/es
InformedHealth	https://www.informedhealth.org
Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC)	http://projectes.camfic.cat/CAMFiC/Seccions/Publicacions/Arxius/Fulls_Pacients_CAMFiC.aspx
JAMA For Patients	@JAMA_current
Medline Plus	https://medlineplus.gov/spanish/
NHS Choices	http://www.nhs.uk/pages/home.aspx
Patient UK	@patientuk

Revisión de fármacos:
cáncer de próstata
y **cáncer renal**

**Entrevista clínica y atención farmacéutica
al paciente oncohematológico**

