

MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS

4ª EDICIÓN
Electrónica



ENTRAR



S.E.F.H.

Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales

MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS



S.E.F.H.

Sociedad Española de Farmacéuticos de Hospitales

1ª Edición: Septiembre 1989

2ª Edición: Septiembre 1993

3ª Edición: Septiembre 2003

ISBN: 84-688-3651-6

Depósito Legal: M-44106-2003

Impreso en España / *Printed in Spain*

Imprenta: RAÍZ, TG., S.L. Gamonal, 19. 28031 (MADRID)

1ª Edición Electrónica: Enero 2006

ISBN: 84-689-5619-8

CITOSTÁTICOS

Guía de Utilización

Septiembre 2003

Edición Electrónica Octubre 2005

Dirección, coordinación: **M^a Cinta Gamundi Planas**
S. Farmacia Clínica Ntra Sra del Pilar
Barcelona
Responsable Área de Publicaciones de la SEFH

Autores:

Inés Castro Núñez
S. Farmacia Hospital Meixoeiro
Vigo

Eduardo Echarri Arrieta
S. Farmacia Hospital de Conxo
Santiago de Compostela

Francisco Ferriols Lisart
S. Farmacia Hospital Clínico Universitario
Valencia

Ana García Silva
S. Farmacia Hospital Materno-Infantil
Las Palmas de Gran Canaria

Julio Martínez Cutillas
S. Farmacia Hospital de Barcelona
Barcelona

María Oliveras Arenas
S. Farmacia Hospital Materno Infantil
Valle Hebrón
Barcelona

Emilia de Puig de Cabrera
S. Farmacia Hospital Sta Caterina
Gerona

Revisores:

Javier Serrano Andreu
Hospital Gregorio Marañón
Madrid

Josefa León
Hospital Morales Meseguer
Murcia

ABREVIATURAS

API:	Agua para inyección
AUC:	Área bajo la curva
BHE:	Barrera hematoencefálica
C:	Compatible
CFLV:	Cabina de flujo laminar vertical
CL:	Clearence
CR:	Creatinina
DCI:	Denominación común internacional
DMSO:	Dimetil sulfóxido
DOP:	Dioctilftalato
ECG:	Electrocardiograma
F:	Frigorífico
FG:	Filtración glomerular
FGR:	Tasa de filtrado glomerular
G5%:	Solución de dextrosa al 5%
GS:	Solución glucosalina
I:	Incompatible / Inestable
ICC:	Insuficiencia cardiaca congestiva
IM:	Inyección intramuscular
IT:	Inyección intratecal
IV:	Inyección intravenosa
LCR:	Líquido cefalorraquídeo
LH:	Linfoma Hodgkin
LLA:	Leucemia linfocítica aguda
LLC:	Leucemia linfocítica crónica
LMA:	Leucemia mieloide aguda
LMC:	Leucemia mieloide crónica
LNH:	Linfoma no Hodgkin
LNLA:	Leucemia no linfocítica aguda
NE:	No especificado
PE:	Polietileno
PO:	«Per os» (Vía oral)
PP:	Polipropileno
PVC:	Cloruro de polivinilo
R:	Solución de Ringer
RL:	Solución de Ringer lactada
SF:	Solución de ClNa 0,9%, suero fisiológico
SNC:	Sistema nervioso central
t_{1/2}:	Vida media
TLD:	Toxicidad dosis limitante
Vd:	Volumen de distribución

PRESENTACIÓN

La presentación de esta nueva edición de *Medicamentos Citostáticos*, se justifica por la constante aparición de nuevos fármacos y también por la ambición, bien entendida, de querer mejorar la anterior publicación.

Un grupo de Farmacéuticos de Hospital, ha hecho el esfuerzo de sintetizar toda la actualidad en el campo de la medicación citostática, desde diferentes perspectivas como son, las características farmacológicas, sus indicaciones y efectos secundarios, normas de manejo, etc.

En la edición actual de *Medicamentos Citostáticos*, se han revisado sesenta y nueve fármacos antineoplásicos, más del doble que en la anterior, ya que además de incluir los nuevos citostáticos aparecidos, se han incluido las formas orales y la terapia inmunológica. Se han ampliado también, los temas tratados en cada monografía de los distintos medicamentos como indicaciones, dosis máximas, dosis pediátricas, dosis modificadas en casos de insuficiencia renal o hepática, información al paciente, estabilidades de las reconstituciones y diluciones y compatibilidad con envases y equipos.

El objetivo de esta publicación, es reunir la información más importante que el personal sanitario, médico, enfermería, farmacéutico, relacionado con los tratamientos citostáticos, pueda necesitar consultar. Sintetizar y resumir, cuando el tema es extenso, siempre es una tarea delicada, ya que se pueden obviar detalles que también pueden tener interés. El buen criterio y el alto nivel profesional de todos los autores, garantiza la utilidad y fiabilidad del contenido de esta obra.

El proyecto completo, incluye un curso en internet donde se tratan temas como: Manejo de los citostáticos, seguridad; Principios básicos del tratamiento oncológico; y Patologías específicas como: Colon, Mama, Leucemias y SNC en pediatría.

La elaboración de ambas partes ha sido realizada por un grupo de diez farmacéuticos de hospital expertos en la materia.

Todo ello se ha podido realizar gracias al apoyo recibido de Wyeth, con quienes se han editado los libros anteriores.

M^a CINTA GAMUNDI PLANAS
DIRECTORA DEL PROYECTO
RESPONSABLE DEL ÁREA DE PUBLICACIONES DE LA SEFH

PRÓLOGO

El área oncológica de nuestros hospitales sigue representando un importante porcentaje de nuestra actividad asistencial y supone una importante referencia cuando analizamos los presupuestos dentro del hospital. Pero la perspectiva asistencial ha ido adquiriendo una relevancia cada vez mayor y por ello era necesario plantear la revisión de una obra que consideramos de referencia histórica para la farmacia de hospital.

La SEFH se adelantó a la importancia que tiene un buen diseño de procedimientos de trabajo en el área de preparación de citostáticos y publicó el Manual de Citostáticos hace más de diez años con la colaboración de los laboratorios Lederle (ahora Wyeth Farma S.A.). Posteriormente, gracias a la aportación de un grupo de farmacéuticos de hospital de la zona III pudimos disponer de una guía que recogía la información más relevante en relación a las características, indicaciones, manera de preparación y administración de los citostáticos, y que se tituló genéricamente Medicamentos Citostáticos.

Era necesario revisar esta obra por los motivos expuestos anteriormente. La incorporación de nuevos estándares de calidad en la preparación y manejo de sustancias peligrosas, la aparición de mejores sistemas que añaden seguridad a la manipulación, los nuevos compuestos y sus características particulares tanto en su dosificación, como en su manejo, en definitiva toda la información que ha hecho tan relevante el papel del farmacéutico en el entorno asistencial de la unidad de oncología, tanto en su área más ambulatoria (hospital de día oncológico), como en la unidad de ingreso.

Es frecuente recurrir al autor o a la editora cuando citamos algunas obras de referencia en determinados campos. Así, el Tarascón, lo es en cuidados intensivos; el Harrison, si nos referimos a la Medicina Interna; el De Vita en Oncología, por no citar la guía Sanford, de terapia antimicrobiana. La nueva guía de medicamentos citostáticos editada con la colaboración de Wyeth Farma, ha sido coordinada con acierto por la Dra. Gamundi, que ha tenido la colaboración eficaz de un grupo de farmacéuticos de hospital que han puesto todo su empeño y buen hacer en presentar un trabajo actualizado sobre los aspectos farmacológicos y de manipulación que faciliten nuestro trabajo asistencial en el área oncológica. Esperamos que en estas páginas podáis encontrar respuesta a las cuestiones que diariamente se plantean en el diseño, preparación y administración de los actuales esquemas terapéuticos en oncología, que tantas oportunidades han abierto al farmacéutico de hospital, y tantas esperanzas, basadas en realidades, están dando a los pacientes.

EDUARDO ECHARRI ARRIETA
PRESIDENTE SEFH

ÍNDICE

1. CLASIFICACIÓN

2. MONOGRAFÍAS DE LOS MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS

2.01. ALDESLEUKINA	15
2.02. ALEMTUZUMAB	19
2.03. ALTRETAMINA	23
2.04. AMSACRINA	25
2.05. ASPARAGINASA	30
2.06. BCG	35
2.07. BLEOMICINA	41
2.08. BUSULFÁN	46
2.09. CAPEZITABINA	49
2.10. CARBOPLATINO	52
2.11. CARMUSTINA	58
2.12. CETUXIMAB	62
2.13. CICLOFOSFAMIDA	65
2.14. CISPLATINO	70
2.15. CITARABINA	77
2.16. CLADRIBINA	82
2.17. CLORAMBUCILO	86
2.18. DACARBAZINA	89
2.19. DACTINOMICINA	92
2.20. DAUNORRUBICINA	96
2.21. DAUNORRUBICINA LIPOSOMAL	101
2.22. DOCETAXEL	105
2.23. DOXORRUBICINA	109
2.24. DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA	117
2.25. DOXORRUBICINA LIPOSOMAL FOSFATIDILCOLINA	122
2.26. EDRECOLOMAB	128
2.27. EPIRRUBICINA	131
2.28. ESTRAMUSTINA	137
2.29. ESTREPTOZOCINA	140
2.30. ETOPÓSIDO	143
2.31. FLOXURIDINA	150
2.32. FLUDARABINA	154
2.33. FLUOROURACILO	158
2.34. GEMCITABINA	163
2.35. GEMTUZUMAB	167
2.36. HIDROXIUREA	171
2.37. IDARRUBICINA	176

2.38. IFOSFAMIDA.....	181
2.39. IMATINIB	185
2.40. INTERFERÓN ALFA 2a.....	189
2.41. INTERFERÓN ALFA 2b.....	193
2.42. IRINOTECAN	197
2.43. LOMUSTINA	201
2.44. MECLORETAMINA	204
2.45. MELFALÁN	208
2.46. MERCAPTOPURINA	212
2.47. METOTREXATO	215
2.48. MITOMICINA C	220
2.49. MITOXANTRONA	225
2.50. MITRAMICINA	229
2.51. OXALIPLATINO	233
2.52. PACLITAXEL.....	237
2.53. PEGASPARGASA	242
2.54. PENTOSTATINA.....	246
2.55. PROCARBACINA	251
2.56. RALTITREXED.....	254
2.57. RITUXIMAB.....	257
2.58. TEGAFUR	261
2.59. TEMOZOLOMIDA	264
2.60. TENIPÓSIDO	266
2.61. TIOGUANINA	270
2.62. TIOTEPA	273
2.63. TOPOTECAN	277
2.64. TRASTUZUMAB.....	281
2.65. VALRUBICINA.....	285
2.66. VINBLASTINA	288
2.67. VINCRISTINA	294
2.68. VINDESINA	300
2.69. VINOELBINA	305
2.70. BIBLIOGRAFÍA	310

3. ANEXO

3.01. Cuadro resumen formas farmacéuticas intravenosas	312
3.02. Cuadro resumen formas farmacéuticas orales.....	340
3.03. Cuadro resumen estabilidad a temperatura ambiente.....	345
3.04. Cadena de frío cont. Bibliografía	346
3.05. Cuadro resumen presencia de látex	347
3.06. Referencias bibliográficas	349

1 CLASIFICACIÓN



MEDICAMENTOS CISTOSTÁTICOS

ACTIVOS SOBRE ADN

AGENTES ALQUILANTES

DERIVADOS DE LA MOSTAZA NITROGENADA

MECLORETAMINA

MELFALÁN

CLORAMBUCILO

BUSULFÁN

CICLOFOSFAMIDA

IFOSFAMIDA

NITROSUREAS

CARMUSTINA (BCNU)

LOMUSTINA (CCNU)

ESTREPTOZOCINA

ESTRAMUSTINA

TETRAZINAS-TRIAZENOS

DACARBACINA

TEMOZOLOMIDA

PROCARBACINA

ETILENOIMINAS

TIOTEPA

ALTRETAMINA

ANTIMETABOLITOS

ANÁLOGOS DEL ACIDO FÓLICO

METOTREXATO

RALTITREXED

ANÁLOGOS DE LAS PIRIMIDINAS

FLUOROURACILO

TEGAFUR

FLOXURIDINA

CITARABINA

GEMCITABINA

CAPECITABINA

ANÁLOGOS DE LAS PURINAS

FLUDARABINA

PENTOSTATINA

MERCAPTOPURINA

TIOGUANINA

CLADRIBINA

DERIVADOS CAMPTOTECINA

TOPOTECAN

IRINOTECAN

EPIPODOFILOTOXINAS

ETOPÓSIDO

TENIPÓSIDO

ANTIBIÓTICOS CITOSTÁTICOS

ANTRACILINAS

DOXORRUBICINA

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL

DAUNORRUBICINA

DAUNORRUBICINA LIPOSOMAL

EPIRRUBICINA

IDARRUBICINA

VALRUBICINA

AMSACRINA

MITOXANTRONA

OTROS ANTIBIÓTICOS CITOSTÁTICOS

BLEOMICINA

MITOMICINA C

DACTINOMICINA

DERIVADOS DEL PLATINO

CISPLATINO

CARBOPLATINO

OXALIPLATINO

INHIBIDORES DE LA MITOSIS

ALCALOIDES DE LA VINCA

VINCRISTINA
VINBLASTINA
VINDESINA
VINORELBINA

TAXOIDES

PACLITAXEL
DOCETAXEL

FACTORES EXTRACELULARES

INTERFERONES

INTERFERÓN -ALFA 2a
INTERFERÓN -ALFA 2b

POTENCIADORES DE LAS DEFENSAS INMUNITARIAS

ANTICUERPOS MONOCLONALES

RITUXIMAB
CETUXIMAB
TRASTUZUMAB
GEMTUZUMAB
ALEMTUZUMAB
EDRECOLOMAB

OTROS

ALDESLEUKINA
BCG
IMATINIB

MISCELÁNEA

ASPARAGINASA
HIDROXIUREA
MITRAMICINA
PEGASPARGASA

2

MONOGRAFÍAS

ALDESLEUKINA

Denominación

Aldesleukina (DCI), IL-2, interleukina-2, factor estimulador de los timocitos.

Clasificación

L03AC: Interleukinas.

Presentación

ALDESLEUKINA VIAL 18 MILLONES UI (1,1 mg).

Laboratorios Chiron (Proleukin[®]).

Almacenamiento

Conservar en frigorífico, protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir el vial de 18 MUI con 1,2 mL de agua para inyección. No utilizar SF o agua con conservantes. Dirigir el disolvente hacia las paredes del vial y no agitar para no producir espuma.

Concentración resultante: 18 MUI/mL

Estabilidad: 24 horas en frigorífico o a temperatura ambiente.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Para la administración intravenosa se debe preparar a solución en G5% a una concentración entre 30 y 70 mcg/mL (0,5 y 1,25 MUI/mL).

a) Compatibilidad con envases y equipos.

Se recomienda la administración de las soluciones intravenosas en envases de PVC aunque no está contraindicada la utilización de vidrio u otros plásticos.

Vías y formas de administración

a) Vía subcutánea.

b) Infusión intravenosa corta. Diluir la dosis a administrar en el volumen apropiado de G5% para obtener una concentración entre 30 y 70 mcg/mL (0,5 y 1,25 MUI/mL). Infundir la dosis en 15-30 minutos.

Precauciones en la administración

Administrar tratamiento sintomático contra la fiebre (paracetamol) y si precisa, para la sintomatología gastrointestinal (antieméticos o antidiarreicos).

Dosificación

a) Habituales:

Politerapia, monoterapia.

- 18 MUI/día (SC), 5 días/semana, la primera semana. Seguir con 18 MUI/día, los días 1 y 2 de la semana, 9 MUI/día los días 3-5 y descansar los días 6 y 7, repartido durante 3 semanas. Descansar 1 semana y repetir este ciclo durante 4 semanas.
- 20 MUI/m² (SC), 3 veces/semana en las semanas 1 y 4 del ciclo; 5 MUI/m², 3 veces/semana en las semanas 2 y 3 del ciclo (en combinación con interferón-alfa).
- 9 MUI/m²/12h (SC), durante 2 días, seguido de 1,8 MUI/12h, 5 días/semana, durante 6 semanas (en combinación con interferón-alfa).
- 600.000 UI/kg/8h en infusión IV corta (30 min), hasta 14 dosis; descansar 9 días y repetir el ciclo hasta un máximo de 28 dosis. Descansar 7 semanas antes de un nuevo ciclo.
- 24 MUI/m² en infusión IV corta (30 min) los días 12-16 y 19-23 de un esquema citotóxico con dacarbacina y cisplatino.

b) Pediátricas:

Su eficacia y seguridad en niños no han sido establecidas.

c) Insuficiencia renal:

Suspender la administración si SCr >4,5 mg/dL, o si SCr >4mg/dL junto con sobrecarga hídrica, acidosis o hiperkaliemia. Readministrar si SCr <4mg/dL y estabilidad hidroelectrolítica.

Suspender la administración si aparece oliguria (<10 mL/h durante 16-24 horas) con aumento de SCr. Readministrar si la producción de orina es >10 mL/h y disminuye la creatinina sérica más de 1,5 mg/dL.

d) Insuficiencia hepática:

Suspender la administración si aparecen síntomas de insuficiencia hepática como encefalopatía, aumento de la ascitis, dolor hepático o hipoglucemia. No reiniciar hasta que se resuelvan los síntomas dejando un periodo de descanso de 7 semanas.

e) Otras situaciones:

Suspender la administración hasta que se normalice la sintomatología en casos de alteraciones cardiovasculares (arritmias, hipotensión), respiratorias (SO₂ <94% con aire, <90% con O₂), del SNC (confusión, agitación), digestivas, dermatológicas, y procesos infecciosos (sepsis).

Indicaciones

Autorizadas en España: carcinoma metastásico de células renales. Factores pronósticos de disminución de la respuesta y de la mediana del tiempo de supervivencia: estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) igual o superior a uno; más de un órgano con metástasis, menos de 24 meses entre la aparición de síntomas y la evaluación del tratamiento.

Otras posibles indicaciones: melanoma maligno.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la aldesleukina. Pacientes con estado funcional ECOG 2.

Pacientes con presencia simultánea de un estado funcional AECOG 1 o mayor, más de un órgano con metástasis y un periodo inferior a 24 meses en el diagnóstico del tumor primario.

Pacientes con enfermedad cardíaca, PaO₂ en reposo <60 mmHg, insuficiencia grave en un órgano principal, depresión medular (leucocitos <4.000/mm³, plaquetas <100.000/mm³, hematocrito <30%) con órganos alógrafos, en tratamiento con corticoides o con enfermedad autoinmune, con infección activa en tratamiento con antibióticos.

Precaución: pacientes con insuficiencia hepática o renal preexistentes, con efusiones serosas (sobre todo las pericárdicas), con patología psíquica o en tratamiento con psicótopos, con metástasis en el SNC.

Compatibilidad con otros fármacos

Sin datos disponibles

Efectos adversos

- Los efectos secundarios relacionados con la administración de aldesleukina son frecuentes (100% de pacientes), en la mayoría de las ocasiones de carácter leve, aunque el 20-25% de los pacientes deben suspender el tratamiento, con un índice de mortalidad del 1%.
- Alérgicos/dermatológicos: rash, prurito, dermatitis, alopecia.
- Cardiovasculares: frecuentemente hipotensión (disminución de la resistencia periférica y aumento de la permeabilidad capilar), taquicardia. Pueden aparecer arritmias, bloqueo AV, angina.
- Digestivos: frecuentemente anorexia, náuseas, vómitos diarrea. Puede aparecer estomatitis, constipación, esofagitis, fístulas gastro-esofágicas, hemorragia y úlceras digestivas.
- Genitourinarios: insuficiencia renal, oliguria o anuria.
- Hepatobiliares: elevación de transaminasas, FA, bilirrubina. Colestasis intrahepática.
- Neurológicos: ceguera cortical, afasia, confusión, cefalea, convulsiones, alucinaciones, deterioro cognitivo, coma.
- Osteomusculares: mialgia, artralgia.
- Psicológicos/psiquiátricos: irritabilidad, confusión, depresión, psicosis, somnolencia, ansiedad, vértigo.
- Respiratorios: frecuentemente disnea, atelectasia, bronquitis, úlceras nasales, hemoptisis, laringitis, faringitis, sinusitis, hipo, hipoxia, tos, broncospasmo, edema pulmonar.
- Hematológicos: frecuentemente leucopenia, anemia y trombocitopenia (limitante de dosis).
- Otros: muy frecuentemente fiebre, síndrome gripal. Alteraciones tiroideas, diabetes, ganancia de peso y edema periférico. Visión borrosa. Agravamiento de los procesos autoinmunes (enfermedad de Crohn, artritis, diabetes, miastenia, etc.). Aumento de las reacciones tras la administración de medios de contraste iodados.

Monitorización de la toxicidad

Realizar controles diarios, mientras dure el tratamiento, de hemograma, ionograma, función hepática y renal y radiografía torácica. Control de presión arterial, función cardio-pulmonar balance hídrico.

Farmacología

El mecanismo de acción antitumoral es desconocido, aunque se ha observado que in vitro posee la misma actividad que la interleukina-2 natural. Posee propiedades inmunorreguladoras: estimulación de la mitogénesis de los linfocitos y de todas las líneas celulares dependientes de la IL-2, aumento de la citotoxicidad de los linfocitos, estímulo de la actividad de los linfocitos natural killer, aumento de la producción de interferón gamma. In vivo, la administración de aldesleukina afecta a la inmunidad celular con aparición de linfocitosis, eosinofilia, trombocitopenia y producción de citocinas con el factor de necrosis tumoral, interleukina-1 interferón gamma.

La aldesleukina se produce por técnicas de recombinación genética y es estructuralmente indistinguible de la interleukina-II.

Farmacocinética

- Absorción: por vía SC se absorbe rápidamente con una $t_{1/2}$ de absorción de 45 minutos. Biodisponibilidad 35-47%.
- Distribución: se ha observado distribución rápida a pulmón, hígado, riñón y bazo. $t_{1/2}$ distribución 13 min.
- Eliminación: se metaboliza casi por completo en riñón (80%) dando lugar a aminoácidos. $t_{1/2}$ eliminación: 85 min.

Interacciones

GLUCOCORTICOIDES: disminución de la respuesta a aldesleukina.

ANTIHIPERTENSIVOS: aumento del riesgo de hipotensión.

MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS: aumento de las reacciones adversas (fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, prurito, rash, diarrea, hipotensión, edema, oliguria) tras la administración (1-4 horas).

VACUNAS CON MICROORGANISMOS VIVOS: la vacunación con microorganismos vivos puede producir infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos por fármacos antineoplásicos.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Este medicamento puede producir cambios en su estado de ánimo, confusión, irritabilidad y depresión. Informe a su médico si es propenso a padecer estos trastornos.
3. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, cambios en el ritmo de los latidos del corazón, dolor en el pecho, disminución brusca de la orina producida, alteraciones en la piel, ganancia de peso o retención de líquidos, cambios en la personalidad (irritabilidad, depresión).
4. Si olvida una dosis, NUNCA administrar dos dosis al mismo tiempo.
5. Conserve el medicamento en el frigorífico y sáquelo 1 hora antes de la administración, manteniéndolo entonces en un lugar limpio a temperatura ambiente para que se atempere.

ALEMTUZUMAB

Denominación

Alentuzumab (DCI), anticuerpo monoclonal antilinfocítico.

Clasificación

L01XC. Anticuerpos monoclonales.

Presentación

MABCAMPATH. Ampollas 30 mg/3 mL.

Laboratorio Schering España.

Concentración 10 mg/mL.

Almacenamiento

Frigorífico, protegido de la luz.

Reconstitución

Los viales vienen disueltos en 30 mg/3mL. Concentración 10 mg/mL.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	___	TA, PL	NE	8 h
G5%	___	TA, PL	NE	8 h

Compatibilidad con envases y equipos

No se han observado incompatibilidades con PVC o polietileno.

Vía de administración

a) Perfusión intermitente: Diluir la dosis correspondiente en 100 mL de SF o G5%. Administrar en perfusión IV de 2h.

b) Subcutáneo: No administrar más de 1 mL de producto en cada sitio de inyección.

Precauciones en la administración

Se deberá añadir la cantidad necesaria del contenido de la ampolla, mediante un filtro estéril, no fijador de las proteínas y de 5 micras, a 100 mL de SF o G5%.

No administrar en forma de bolo o intravenosa rápida.

Se recomienda premedicar al paciente para minimizar los efectos inherentes a la perfusión. Se recomienda la administración de 50 mg de difenidramina y 500-1000 mg de paracetamol 30 minutos antes de la perfusión. En casos de reacciones de hipersensibilidad severa se aconseja la administración de 200 mg de hidrocortisona.

Si se produjeran reacciones adversas agudas graves (hipotensión, escalofríos, fiebre o broncoespasmo) con los niveles de 3 mg o 10 mg, antes de proseguir el aumento escalonado de la dosis deberán repetirse diariamente dichas dosis hasta que sean bien toleradas. Si estos acontecimientos fueran de grado moderado a severo, podrá continuarse el tratamiento al mismo nivel de dosis previo al administrado, con la premedicación adecuada, hasta que cada dosis se tolere adecuadamente.

Existe un importante riesgo de infección en los pacientes tratados con este fármaco, por lo que se recomienda iniciar una profilaxis frente a pneumocistis carinii y herpes virus, manteniéndola hasta dos meses de finalizar el tratamiento con este fármaco.

Dosificaciones

a) Habituales:

- Inicio: 3 mg el día 1 y si es bien tolerado se aumentará progresivamente la dosis a 10 mg el día 2 y a 30 mg el día 3. En caso de intolerancia al iniciar el tratamiento, se mantendrá la misma dosis el tiempo necesario.
- Mantenimiento: 30 mg 3 veces por semana.
- Duración del tratamiento: 12-14 semanas.

b) Especiales:

- IH: No se recomienda su administración ya que no se ha determinado la eficacia y seguridad de este fármaco en dicho grupo poblacional.
- IR: No se recomienda su administración ya que no se ha determinado la eficacia y seguridad de este fármaco en dicho grupo poblacional.
- Mielosupresión:

1º Episodio de mielosupresión (neutrófilos $<250/\text{mm}^3$ y plaquetas $<25000/\text{mm}^3$):

Retrasar el tratamiento hasta que se recuperen los valores hematológicos (neutrófilos $\geq 500/\text{mm}^3$ y plaquetas $\geq 50.000/\text{mm}^3$),* reiniciar con la misma dosis. Si el tratamiento se tiene que retrasar más de 7 días, se recomienda reiniciar con una dosis de 3 mg e ir aumentando paulatinamente.

2º Episodio de mielosupresión:

Retrasar el tratamiento hasta recuperación hematológica. Reiniciar con una dosis de 10 mg tres veces por semana (no se recomienda superar esta dosis). Si el tratamiento se debe de retrasar más de 7 días se recomienda reiniciar con una dosis de 3 mg e ir aumentando paulatinamente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento máxima de 10 mg tres veces por semana.

3º Episodio de mielosupresión:

Interrumpir el tratamiento permanentemente.

c) Pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en la población infantil.

d) Dosis máxima:

No se recomienda administrar más de 30 mg como dosis única, ni dosis acumuladas semanales superiores a 90 mg.

Indicaciones

Aprobadas en España:

- Leucemia linfocítica crónica, tratados previamente con agentes alquilantes y que no han respondido a la fludarabina.
- Otras indicaciones:

Citopenia autoinmune, leucemia prolinfocítica de células T, artritis reumatoide, trasplante de células STEM para prevenir la reacción del hospedador frente al huésped, linfoma no Hodgkin.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Pacientes con hipersensibilidad al fármaco o sus componentes.

Infecciones sistémicas activas.

Pacientes con inmunodeficiencias.

b) Relativas:

En pacientes con alteraciones cardíacas y pulmonares.

No se recomienda la lactancia materna, ya que el alemtuzumab pasa a la leche materna.

Puede afectar al feto, por lo que no se recomienda su administración en mujeres embarazadas (Categoría C).

Compatibilidad con otros fármacos

No se recomienda administrar el alemtuzumab junto con ningún otro fármaco en la misma mezcla intravenosa.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos (DLT): Anemia (47%), neutropenia (70%), trombocitopenia (52%), linfopenia.
- Cardiovasculares: Hipotensión (relacionada con la administración de la perfusión).
- Sistema Nervioso Central: Dolor de cabeza (24%), distesias (15%), debilidad (12%), temblor (7%).
- Gastrointestinales: Náuseas (54%), vómitos (41%), diarrea (22%), estomatitis, mucositis.
- Dermatológicos: Rash, urticaria.
- Otros: Infección (18% fatales), neutropenia febril (10%), edema, tos, dolor, anorexia, astenia dispepsia, constipación, alteraciones en la temperatura corporal, somnolencia e insomnio.
- Reacciones anafilácticas (Hipersensibilidad): Fiebre, brocoespasmo, fatiga, disnea, prurito, dolor de cabeza, diarrea.
- Reacciones pulmonares: bronquitis, neumonitis, etc.

Monitorización toxicidad

Semanalmente: Hemograma y recuento de células sanguíneas.

Farmacología

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno de superficie CD52 del linfocito. El CD52 se expresa en la superficie de los linfocitos B y T, monocitos y macrófagos de sangre periférica, normales y malignos. Provoca la lisis de las células normales y leucémicas que expresan dicho antígeno.

Farmacocinética

Vida media oscila entre 23-30 horas. Concentración máxima y AUC dependiente de la dosis.

Interacciones

No se han definido todavía interacciones específicas del alemtuzumab con otros fármacos.

Información al paciente

1. No tomar este fármaco en caso de hipersensibilidad al mismo.
2. No vacunarse mientras dure el tratamiento ya que puede disminuir las defensas inmunológicas.
3. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
4. Contraindicado en pacientes con alteraciones cardiovasculares y pulmonares. La administración con antraciclinas o ciclofosfamida pueden potenciar esta toxicidad.
5. Puede ocasionar daños al feto.
6. Para prevenir las reacciones propias de la perfusión intravenosa se recomienda administrar previamente antihistamínicos y analgésicos.
7. Debido a que este fármaco puede disminuir las defensas del paciente se recomienda evitar el contacto con personas con algún tipo de infección.

ALTRETAMINA

Denominación

Altretamina, Hexametilmelamina, HMM.

Clasificación

Grupo L01XX: Antineoplásico derivado del agente alquilante tretamina.

Presentación

Cápsulas de 50 mg.

HEXALEN[®], Medicamento extranjero.

Almacenamiento

Almacenar en lugar fresco y seco.

Reconstitución

No procede.

Vías y formas de administración

Vía oral.

Precauciones en la administración

Es un agente irritante, evitar contacto con piel y mucosas. Debe repartirse la dosis diaria en cuatro tomas, preferentemente después de las principales comidas y antes de acostarse.

Dosificaciones

a) Habituales:

250 mg/m²/día en 3-4 dosis durante 14-21 días, cada 4 semanas (en monoterapia).

150-200 mg/m²/día en 3-4 dosis durante 14 días, cada 4 semanas (en combinación).

b) Especiales:

Puede ser necesario disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal.

c) Dosis máxima:

La dosis máxima es de 8 mg/Kg/día durante 21 días.

Indicaciones

- Cáncer de ovario avanzado.

Otros:

- Cáncer de pulmón, cáncer de mama, cervix y algunos linfomas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Altretamina.
Embarazo (teratogénico y embriotóxico).
Lactancia (se ignora si se excreta en leche materna).
Insuficiencia hepática o renal agudas.

Efectos adversos

- Hematológicos: trombocitopenia y leucopenia.
- Dermatológicos: erupciones cutáneas.
- Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales.
- Neurológicos: letargo, parestesia, alteraciones del sueño y parkinsonismo.
- Sexuales: azoospermia y amenorrea.
- Urológicos: cistitis.
- Es necesario hacer un seguimiento de células sanguíneas durante el tratamiento.

Farmacología

El mecanismo de acción exacto de la altretamina es desconocido. Aunque algunos estudios revelan que para hacer su efecto (inhibir la síntesis del DNA y RNA) requiere una previa activación que se da a nivel hepático.

Farmacocinética

- Absorción oral óptima.
- Distribución con alta unión a proteínas plasmáticas.
- Metabolismo hepático necesario para la activación del fármaco.
- Eliminación por vía renal como metabolito.

Interacciones

Algunos INDUCTORES O INHIBIDORES HEPÁTICOS pueden alterar el metabolismo aumentando o disminuyendo la dosis de fármaco activo en sangre.

Interacciona con los IMAO, PIRIDOXINA (vit B6) y CIMETIDINA.

Información al paciente

1. Se toma después de las comidas y al acostarse.
2. Puede dar efectos secundarios a nivel de la sangre o del sistema nervioso.
3. Durante los primeros días de tratamiento pueden producirse, náuseas, vómitos o pérdida del apetito.
4. Puede aparecer letargo, confusión mental, alteraciones del sueño y hormigueo en pies y manos.
5. Este medicamento puede causar daños en el feto, no quedar embarazada mientras dure el tratamiento.
6. El medicamento es irritante, es necesario evitar el contacto con piel y mucosas.

AMSACRINA

Denominación

Amsacrina (DCI), AMSA, mASA, acridinil anisidida.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Ampolla de 2 mL de capacidad con 75 mg de amsacrina en 1,5 mL de solución naranja/roja (concentración 50 mg/mL). Contiene N, N-dimetilacetamida (DMA) para prevenir la formación de material gelatinoso habitual en las soluciones lácticas de amsacrina y para prevenir la precipitación tras la reconstitución.

Vial con 13,5 mL de diluyente conteniendo 42,93 mg de ácido láctico (AMSIDYL[®]) o 42,6 mg (AMEKRIN[®]) en agua para inyección.

AMSIDYL Laboratorios Pfizer-Alemania. AMEKTRIN Laboratorios Pfizer-Dinamarca y Laboratorios Pfizer-Finlandia. No comercializado en España.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Diluir la ampolla con amsacrina en el vial de diluyente (queda una solución de color anaranjado). La transferencia de la ampolla al vial debe hacerse con jeringa de cristal (se produce reacción entre la dimetilacetamida y el plástico). En caso de no disponer de jeringa de cristal, se podrá utilizar una de plástico siempre que la operación se efectúe rápidamente y el tiempo de contacto no supere los 10 minutos para la solución de amsacrina de la ampolla y los 30 minutos para la solución combinada amsacrina + ácido láctico.

Concentración resultante: 5 mg/mL.

Estabilidad: 48 h a TA, PL.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Diluir exclusivamente en G5% y en envases de cristal. Amsacrina es incompatible con iones cloruro y sulfato.

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,15	TA	PVC	48 h

Compatibilidad con envases y equipos

Una vez diluida en 500 mL de G5%, la concentración resultante de DMA es suficientemente baja para no interactuar con envases y equipos de infusión de plástico. Los frascos de vacío pueden contener residuos de iones cloruro que provienen del proceso de fabricación y pueden provocar precipitación de amsacrina.

Vías y formas de administración

- a) Perfusión IV: administrar en 60-90 min. La flebitis es más frecuente a concentraciones altas, por lo que se recomienda diluir a razón de 75 mg en 500 mL de G5%.
- b) Infusión IV continua: no recomendada por mayor toxicidad

Precauciones en la administración

Evitar extravasación. Vesicante. Puede producir flebitis y necrosis. La flebitis es muy frecuente, por lo que se recomienda administrar el fármaco a través de un catéter central. La administración conjunta con fisiológico puede dar lugar a cristalización del citostático, por lo que en la administración a través de catéter central es recomendable lavarlo previamente con G5% para evitar el contacto con la solución de heparina + fisiológico empleada habitualmente en el sellado del catéter.

Dosificaciones

a) Habituales:

- 75 a 150 mg/m²/día IV durante 3 ó 5 días (LLA y LNLA- fase inducción).
- 120 mg/m²/día IV durante 5 días en la fase de inducción de la LNLA refractaria. (recomendación NCI).
- En regímenes de combinación: 100 mg/m²/día IV los días 7, 8 y 9.
- 50 mg/m²/día IV durante 3 días o 150 mg/m²/día IV en una dosis (LLA y LNLA- fase mantenimiento). Puede repetirse cada 3-4 semanas.

b) En insuficiencia renal o hepática:

Reducir la dosis en un 20-30%, hasta 60-75 mg/m²/día.

Recomendación NCI: - Insuficiencia renal= reducción del 25% si creatinina >1,5 mg/dL o BUN >20 mg/dl

- Insuficiencia hepática = reducción del 25% si bilirrubina >2 mg %.

c) Dosis máxima:

720 mg/m² por ciclo. En asociaciones con citarabina o azatidina, la dosis total por ciclo no debe exceder los 700 mg/m². En niños (leucemia o tumores sólidos) 150/mg/m²/día.

d) Dosis pediátrica: 125-150 mg/m²/día durante 5 días.

Indicaciones

- Leucemia aguda (linfoblástica y no linfoblástica) del adulto refractaria.

- Otras: leucemia aguda pediátrica, LH y LNH.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento.

b) Relativas:

- Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia.
- Pacientes con cardiopatías o fallo cardíaco congestivo. El NCI indica que los pacientes con fallo cardíaco congestivo, cardiopatía isquémica o arritmias no son candidatos a tratamiento con amsacrina.
- Pacientes con disfunción hepática, insuficiencia renal severa y trastornos del SNC (cuadros convulsivos)

Compatibilidad con otros fármacos

Fármaco Testado	Concentración del fármaco testado	Concentración de amsacrina	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad	C/I
Bicarbonato Sódico	2mEq/l	NE	G5%	TA	NE	Amsacrina estable 96 h	C

Efectos adversos

- Hematológicos: La leucopenia es la toxicidad dosis-limitante. Depresión medular reversible dosis-dependiente (nadir 7-10 días, recuperación 14-21 días). Recuperación más lenta para dosis acumulada superior a 600 mg/m². La anemia es menos frecuente.
- Gastrointestinales: Las náuseas y vómitos son frecuentes pero de poca intensidad. Raramente diarrea. Mucositis (estomatitis y esofagitis) frecuente con dosis acumuladas de 600 a 1.200 mg/m².
- Alteraciones de los test de función hepática (bilirrubina y fosfatasa alcalina). Se han descrito al menos dos casos de fallo hepático fatal.
- Cardiotoxicidad: Pueden aparecer trastornos cardíacos, desde arritmias, fibrilación auricular a insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco, sobre todo a dosis elevadas. El riesgo de toxicidad se incrementa por la presencia de hipopotasemia, hipomagnesemia y el tratamiento previo con otras antraciclinas. Los pacientes de mayor riesgo son aquellos que han recibido previamente más de 400 mg/m² de antraciclinas, los que reciben más de 200 mg/m² de amsacrina en 48 horas, y aquellos en que la dosis total de antraciclina + amsacrina es superior a los 900 mg/m². Por lo tanto, estos grupos de pacientes son los que requieren especial monitorización.
- Dermatológicos: Alopecia relacionada con la dosis acumulada.
- Locales: Flebitis y dolor en el punto de inyección.
- Neurológicos: En pocas ocasiones se han presentado convulsiones similares a las del gran mal. Muy raramente: dolor de cabeza, confusión, visión borrosa, parestesias y pérdida de audición.

- Otros: Raramente hematuria, cambios electrolíticos (hipomagnesemia), insuficiencia renal aguda, disfunción sexual.

Monitorización

Hemograma, con recuento leucocitario, función hepática, creatinina sérica, electrolitos. Control periódico de función cardíaca. Electrolitos: asegurar potasio >4 mEq/L antes de la administración de amsacrina.

Farmacología

Ciclo celular no específico, aunque exhibe mayor potencia citotóxica sobre células en las fases G2 y S. Agente intercalante: el grupo cromóforo se intercala entre dos bases del DNA, produciendo roturas de la doble hélice. La unión de topoisomerasas II impide la reparación del daño. Otros estudios postulan la afectación de otras estructuras celulares (membrana celular). Puede presentar resistencia cruzada con doxorubicina.

Farmacocinética

Distribución: Unión a proteínas plasmáticas 98%. Se distribuye ampliamente alcanzando niveles elevados en cerebro, vejiga y riñón especialmente. Volumen de distribución 1,67 l/kg. Aclaramiento plasmático 150 mL/min/m², disminuye con la edad (>50 años).

Metabolismo: Se metaboliza en hígado y se conjuga con glutatión.

Eliminación: Excretado en bilis (metabolitos conjugados) y orina (aproximadamente 12% inalterado).

Interacciones

DIURÉTICOS DEPLECTORES DE POTASIO, AMINOGLUCÓSIDOS, OTROS FÁRMACOS NEFROTÓXICOS: Pueden inducir hipopotasemia que incrementa el riesgo de toxicidad cardíaca.

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

DOXORRUBICINA: Aumento de la eliminación biliar de amsacrina con disminución importante de sus niveles plasmáticos (demostrado en animales y presumible en humanos).

METOTREXATO: Disminución significativa del aclaramiento de MTX.

WARFARINA, FENOBARBITAL: Aumento de la eliminación biliar de amsacrina.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de leucemias.
2. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna. La administración de laxantes puede aumentar el riesgo de aparición de diarreas.
3. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
4. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
5. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
6. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
7. Deben evitar el embarazo si usted o su pareja reciben el tratamiento. Está contraindicada la lactancia.
8. Algunos fármacos para el tratamiento del cáncer pueden provocar esterilidad. Si planea tener un hijo algún día, comuníquese a su médico antes de iniciar el tratamiento.

ASPARAGINASA

Denominación

Asparaginasa (DCI), L-asparaginasa amidohidrolasa, colaspasa, crisantaspasa.

Clasificación

Grupo L01G1A: otros antineoplásicos.

Enzima de origen vegetal con acción antineoplásica.

Presentación

a) Obtenidas de *Escherichia coli*.

KIDROLASE. Rhône-Poulenc. No comercializado en España.

ELSPAR. Merck. No comercializado en España.

Vial: polvo liofilizado con 10.000 UI de actividad de asparaginasa.

b) Obtenida de *Erwinia chrysanthemi* (*Erwinia carotovora*).

ERWINASE. Ipsen Ltd. No comercializado en España.

Vial: polvo liofilizado con 10.000 UI de actividad de asparaginasa.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico.

Puede permanecer 48 horas a temperatura ambiente (ELSPAR).

Reconstitución

a) Preparados de *E. coli*.

IM: reconstituir con 2 mL de SF.

IV: reconstituir con 5 mL de API o SF.

b) Preparado de *Erwinia*.

IM, SC: reconstituir con 1-2 mL SF

No administrar en infusión intravenosa

Agitar suavemente para evitar pérdidas de potencia por desnaturalización.

La administración IM es la de elección.

Concentración resultante

a) Preparados de *E. coli*.

IM: 5.000 UI/mL.

IV: 2.000 UI/mL.

b) Preparado de *Erwinia*.

10.000-5.000 UI/mL.

Estabilidad

a) Preparados de *E. coli*.

24 h en frigorífico (Kidrolase); 8 h a temperatura ambiente o en frigorífico (Elspar).

b) Preparado de *Erwinia*.

8 h a temperatura ambiente o en frigorífico.

Desechar los viales que presenten opacidad. En algunos casos pueden formarse escasas fibras de aspecto gelatinoso (se postula que es enzima desnaturalizado por el contacto con el tapón de caucho) que pueden ser eliminadas, sin pérdida de potencia, mediante filtración a través de 5 µm. La filtración a través de 0,22 µm conllevaría pérdida de potencia.

Estabilidad de las soluciones diluidas

8 h a temperatura ambiente o en frigorífico.

Compatibilidad con envases y equipos

En contacto con material de caucho pueden formarse fibras de aspecto gelatinoso.

Vías y formas de administración

a) IV: en "Y" con SF o SG5% o bien diluido en 50 mL de SF o G5%. Administrar en 30-60 min.

b) IM: No deben administrarse más de 10.000 UI/2 mL en el mismo lugar.

Precauciones en la administración

La administración de este fármaco puede provocar reacciones graves de hipersensibilidad, incluso shock anafiláctico. Se recomienda la realización de un test de hipersensibilidad intradérmico (0,1 mL de una solución de 20 UI/mL).

Si el resultado del test es positivo se debería evitar la administración de fármaco o efectuar un protocolo de desensibilización que es peligroso y no siempre efectivo o considerar la posibilidad de administrar un preparado de origen distinto (*Erwinia chrysanthemi*). Si el resultado del test es negativo no excluye la posibilidad de aparición de reacciones durante la administración. La ejecución de este test no está exenta de riesgos ya que puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad graves, aunque la frecuencia con la que se han producido es realmente muy baja.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

No existen pautas claramente establecidas.

En terapia de inducción, adultos y niños:

- 5.000-20.000 UI/m²/día por vía IM (IV) durante 10-20 días consecutivos.
- 6.000 UI/m²/día vía IM (IV), 3 veces por semana, durante 3-4 semanas.

b) *Especiales:*

En insuficiencia renal: No requiere ajuste de dosis.

En insuficiencia hepática: No administrar.

Indicaciones

- Leucemia linfoblástica aguda, (**principal indicación**). Debe ser utilizada conjuntamente con otros agentes (vincristina y prednisona, con o sin daunorrubicina) para aumentar su efectividad y prolongar el tiempo de las remisiones. No debe ser utilizado como agente único a menos que haya que hacerlo por toxicidad o resistencia a los fármacos que se asocien en la pauta.
- Otros tipos de leucemias, melanoma maligno, linfomas de células T y tumores pancreáticos.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento.
Insuficiencia hepática, pancreatitis.

b) Relativas:

Diabetes.
Embarazo.

Compatibilidad con otros fármacos

Se aconseja no mezclar con otros medicamentos.

Efectos adversos

- Se ha comunicado una menor toxicidad en niños que en adultos.
- Hematológicos: Coagulopatías por déficit de fibrinógeno y otros factores de la coagulación. La depresión medular es rara.
- Digestivos: Náuseas y vómitos frecuentes. Hepatotoxicidad frecuente y ocasionalmente severa. Alteración de la función pancreática y pancreatitis ocasional.
- Hipersensibilidad (DLT): Reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas ocurren en el 10-40% de los pacientes con el preparado de *E. coli*. Aparece raramente con la primera dosis y es más común después del segundo o tercer ciclo de tratamiento. La hipersensibilidad se puede tratar con antihistamínicos y/o corticoides. Si ocurre una reacción anafiláctica debe cambiarse el tratamiento a la preparación de *Erwinia*, pero ha de tenerse presente que algunos pacientes 5-20% son también sensibles a éste. La administración intramuscular es menos inmunógena que la intravenosa.
- Otros: Frecuentemente hiperamonemia. Menos frecuente hiperglucemia no cetónica. Ocasionalmente hipertermia, insuficiencia renal, trastornos del sistema nervioso central (depresión, somnolencia, alucinaciones, edema y parkinsonismo), alteraciones hepáticas.

Monitorización de la toxicidad

Pruebas de función hepática, amilasa sérica, pruebas de función renal, hemograma completo, recuento de plaquetas, filorinógeno, factores de la coagulación, glucosa en sangre y orina.

Farmacología

Ciertos tejidos neoplásicos (células leucémicas linfoblásticas) no pueden sintetizar asparragina, necesaria para realizar la síntesis proteica, por lo que la obtienen del medio extracelular. La

asparaginasa actúa hidrolizando la asparragina a ácido aspártico y amonio, produciendo tras la inyección una rápida deplección del aminoácido circulante y con ello, la muerte de las células neoplásicas al detenerse la síntesis proteica. Una vez suspendido el tratamiento, los niveles de asparragina se recuperan en 23-33 días. Los efectos tóxicos de la asparaginasa también afectan a células de determinados tejidos, sobre todo a aquellos que presentan una velocidad de síntesis proteica elevada y necesitan adquirir del medio extracelular diversas cantidades de asparragina para mantener esta elevada tasa de síntesis.

Presenta una ligera actividad de glutaminasa por lo que en parte los efectos adversos que se han observado son debidos a la deplección corporal de glutamina.

La resistencia a la asparaginasa por parte de las células linfoblásticas aparece rápidamente debido a un incremento de los niveles intracelulares de asparaginasa sintetasa, provocado por el estímulo de la deplección del aminoácido. También puede contribuir a la aparición de recidivas, la vuelta a la actividad celular y a la reproducción de células linfoblásticas que estaban en fase de reposo durante la terapia con el enzima.

Farmacocinética

Presenta una cinética monoexponencial aunque en algunos pacientes lo hace de forma biexponencial.

- Absorción: por vía intramuscular la concentración máxima en plasma es el 50% de la que se obtiene por vía intravenosa.
- Distribución: debido a su elevado PM su distribución es pequeña, permanece en plasma alrededor de un 80% de su actividad, el 20% en el sistema linfático.
- Eliminación: vía sistema reticuloendotelial y proteasas. En orina sólo se detectan trazas. La $t_{1/2}$ está comprendida entre 8 y 30 horas.

Interacciones

CICLOFOSFAMIDA: Aumenta la toxicidad por disminución de metabolismo.

METOTREXATO: Disminuye el efecto del metotrexato.

MERCAPTOPURINA: Aumenta la toxicidad (hepatotoxicidad).

VINCRISTINA: Aumenta la toxicidad (neurotoxicidad), por lo que la asparaginasa no debe administrarse conjunta o inmediatamente antes que la vincristina.

PREDNISONA: Aumenta la toxicidad (hiperglicemia).

ANTICOAGULANTES ORALES: Potenciación del efecto.

ANTIDIABÉTICOS: Se produce el efecto "diabetes del citostático".

TIROXINA: Descenso de la concentración sérica de tiroxina.

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de leucemia y otros cánceres.
2. La asparaginasa no debe administrarse si ha sufrido inflamación del páncreas o una reacción alérgica previa a la asparaginasa. Si hubiese padecido una u otra, asegúrese de que su médico tenga esta información.

3. Fármacos a evitar: no tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), al menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
4. Este fármaco aumenta la cantidad de glucosa en sangre. Esté seguro que su médico sabe que es diabético o que tiene alto el valor de glucosa.
5. Evite el embarazo, suyo o el de su pareja mientras dure el tratamiento con este fármaco y hasta 3 meses después.
6. Está contraindicada la lactancia.
7. Este medicamento puede producir somnolencia, náuseas y vómitos.

Consulte con su médico si nota alguno de estos efectos:

- Dificultad respiratoria, erupción cutánea.
- Hinchazón de la cara, labios o lengua.
- Amarilleo de la piel o los ojos.
- Fiebre, escalofríos o tos.
- Sangrado inusual.
- Orinar frecuentemente.
- Hinchazón de pies y tobillos.
- Debilidad, cansancio.

BCG

Denominación

Bacillus Calmette- Guérin (DCI), BCG.

Clasificación

Grupo L03AX: Otras citoquinas e inmunomoduladores.

Presentación

Vial liofilizado: polvo blanco-cremoso con 27 mg de agente inmunizante activo BCG (procedente de BCG cepa Connaught). En el momento de la aprobación del producto para su venta el número de unidades formadoras de colonias (UFC) por vial está entre $2,2-6,4 \times 10(8)$ y cuando se utiliza el producto antes de la fecha de caducidad indicada en el vial el contenido será de no menos de $0,6 \times 10(8)$ UFC. Contiene 54 mg de glutamato monosódico. El peso del contenido del vial es de 81 mg. Vial diluyente: 1 mL solución acuosa (ClNa, Fosfato monosódico monhidrato, fosfato disódico, Tween 80, agua para inyectables).

IMMUCYST BCG INMUNOTERAPÉUTICA. Lab. Inibsa S.A.

Ampollas liofilizado: $2-8 \times 10(8)$ UFC de BCG cepa Tice (que equivalen a $12,5 \pm 3,0$ mg en peso seco de los microorganismos y aproximadamente 50 mg de peso húmedo).

ONCOTICE. Laboratorios Organon Teknika Española S.A.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico y protegido de la luz.

Reconstitución

IMMUCYST: Cargar una jeringa estéril con 1 mL de aire, perforar el tapón del vial de diluyente (previamente desinfectado), invertir el vial e inyectar lentamente el aire contenido en la jeringa. Aspirar 1 mL del diluyente con la jeringa, mantener fijo el émbolo de la jeringa y retirar la aguja del vial. Reconstituir el vial liofilizado con 1 mL del diluyente, agitar hasta obtener una suspensión homogénea. Aspirar todo el contenido del vial. Según recomendaciones del laboratorio fabricante, el contenido de tres viales reconstituidos se diluye en 50 mL de solución salina estéril sin conservantes para realizar la instilación vesical.

ONCOTICE: Añadir 1 mL de solución salina fisiológica estéril al contenido de una ampolla de liofilizado. Dejar reposar unos minutos y después agitar la ampolla hasta obtener una suspensión homogénea. Transferir la suspensión a una jeringa de 50 mL, lavar la ampolla con 1 mL de solución salina fisiológica estéril. Añadir la solución de lavado obtenida a la suspensión reconstituida de la jeringa de 50 mL. Finalmente, diluir el contenido de la jeringa de 50 mL (1 mL de suspensión + 1 mL de solución de lavado), añadiendo solución salina estéril hasta un volumen total de 50 mL. Mezclar la suspensión cuidadosamente.

Estabilidad de las soluciones diluidas

La suspensión reconstituida debe ser utilizada inmediatamente y descartada a las 2 horas. OncoTice es incompatible con soluciones hipotónicas e hipertónicas.

Compatibilidad con envases y equipos

No hay información adicional en la bibliografía consultada.

Vías y formas de administración

a) Instilación intravesical: Cada dosis debe ser precedida de cateterización y vaciamiento de vejiga. La dosis diluida en 50 mL de salino debe instilarse a través del catéter durante varios minutos. Finalizada la instilación se retira el catéter. La dosis administrada debe ser retenida durante 2 horas. Transcurridas las 2 horas, dejar que el paciente elimine la suspensión instilada en posición de sentado (también los pacientes varones, por motivos de seguridad).

Precauciones en la administración

Durante el período de retención (2 horas) se debe tener especial cuidado en que la suspensión instilada contacte con toda la superficie de la vejiga, por lo que el paciente no debe de estar inmobilizado. Durante la primera hora el paciente debe estar acostado permaneciendo 15 minutos en cada una de las cuatro posiciones (prono, supino y ambos laterales). En la hora siguiente puede ponerse en pie.

El paciente debe vaciar la vejiga antes de la instilación. No debe ingerir líquidos en las 4 horas previas ni durante las 2 horas del período de retención de la dosis instilada. Se recomienda hidratación adecuada después del tratamiento.

La administración intravesical debe retrasarse 7-14 días después de la resección transuretral (RTU) y/o biopsias.

Si se produce sangrado o alguna indicación de que la cateterización ha sido traumática, no debe administrarse BCG. El tratamiento debe retrasarse al menos una semana.

Estos productos contienen micobacterias atenuadas. Debe manipularse como material potencialmente infeccioso. Tras la administración, todo el equipo y materiales utilizados se eliminarán de acuerdo con la normativa de residuos biopeligrosos.

Si el producto reconstituido presenta partículas agregadas que no puedan ser dispersadas por agitación suave no debe ser utilizado.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

Vía intravesical.

- Dosis: La dosificación óptima no está claramente establecida. Parece que no hay superioridad de unas cepas de BCG sobre otras. Parece que la dosis óptima debe estar en el rango de 10(8)-10(9) UFC.

Especialidad Inmucyst: El laboratorio fabricante (Inibsa) recomienda administrar tres viales por instilación.

Especialidad OncoTice: El laboratorio fabricante (Organon Teknica) recomienda administrar un vial por instilación.

- Duración del tratamiento:

ImmuCyst: Una vez a la semana durante 6 semanas.

OncoTice:

- Carcinoma in situ de la vejiga (CIS). Tratamiento de inducción 1 instilación semanal durante 6 semanas. Tratamiento de mantenimiento 1 instilación mensual durante un período de al menos 12 meses.

- Tratamiento coadyuvante tras la RTU de un carcinoma superficial de vejiga (sin CIS): Iniciar 10-15 días después de RTU una instilación semanal durante 6 semanas, seguido de una instilación en la 8ª y 12ª semana y posteriormente una instilación mensual del cuarto al decimosegundo mes desde el inicio del tratamiento, ambos inclusive.

b) En insuficiencia renal e insuficiencia hepática:

Información no disponible.

c) Dosis máxima:

OncoTice una ampolla por instilación. No se dispone de otra información en la bibliografía consultada.

d) Dosis pediátrica:

Uso no establecido. El carcinoma de células transicionales de vejiga se da predominantemente en personas de edad avanzada.

Indicaciones

Inmucyst: Carcinoma in situ de la vejiga y carcinoma superficial de células transicionales.

OncoTice: CIS y como coadyuvante terapéutico después de RTU de un carcinoma urotelial superficial de la vejiga fase Ta (grado 1, 2 ó 3) o T1 (grado 1, 2 ó 3).

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Deficiencia de la respuesta inmunitaria (congénita, adquirida, iatrogénica, por fármacos, radiación u otra terapia). Serología HIV positiva. Reacción positiva a la tuberculina si hay evidencia clínica suplementaria de una infección activa de tuberculosis. Tratamiento con agentes tuberculostáticos. Fiebre, salvo que la causa esté determinada y valorada. RTU o cateterización traumática de la vejiga (asociada a hematuria) en la semana precedente debido al riesgo de una reacción sistémica a BCG. Si se produce una infección sistémica por BCG debido a cateterización traumática, perforación de la vejiga o instilación temprana de BCG post-RTU, están contraindicadas posteriores instilaciones.

b) Relativas:

Embarazo y lactancia (una mujer en período de lactancia con infección sistémica BCG puede infectar a su hijo). Realizar pruebas HIV en pacientes con factores de riesgo conocidos. Infecciones del tracto urinario: interrumpir tratamiento hasta urocultivo negativo y finalización del tratamiento antibiótico y/o antiséptico. En pacientes con una capacidad vesical pequeña, debe considerarse el aumento de riesgo de retracción vesical y de reacciones localizadas graves para decidir el tratamiento. Si el paciente está sometido a tratamiento antibiótico, debería considerarse el retraso en la instilación hasta finalizar antibioterapia. Si se sospecha cateterización traumática, retrasar una semana.

Compatibilidad con otros fármacos

Información no disponible en la bibliografía consultada.

Efectos adversos

- Hematológicos: Muy raramente anemia, leucopenia, trombocitopenia y desórdenes de la coagulación. Se ha descrito al menos un caso de síndrome hemolítico urémico de desenlace fatal.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, dolor abdominal, anorexia y diarrea (1-3%). Muy raramente granuloma hepático, hepatitis, disfunción hepática.
- Cardiotoxicidad: No significativa. Hipotensión (< 1%).
- Renales/Genitourinarios: La administración de BCG intravesical provoca una respuesta inflamatoria en la vejiga que se asocia con fiebre, poliaquiuria, disuria y hematuria (después de la 3ª o 4ª instilación, inicio de síntomas a la 6-13 horas de la instilación y persistencia 24-48 horas), irritabilidad vesical (también desde la 3ª o 4ª instilación). Se manejan con tratamiento sintomático. Si la duración de los síntomas de vejiga irritativa es superior a 48 horas, será necesario posponer el tratamiento hasta resolución completa, que si no se produce en una semana hará necesario administrar 300 mg isoniazida/día hasta resolución total. La cistitis BCG se caracteriza igualmente por frecuencia urinaria, urgencia y dolor localizado en la vejiga a las 2-3 horas de la instilación, se maneja con tratamiento sintomático y los síntomas suelen desaparecer a las 48 horas. Más raramente se ha descrito nicturia, incontinencia urinaria, infección del tracto urinario, inflamación genital. Otros efectos como uretritis, orquitis, epididimitis, prostatismo, obstrucción ureteral, prostatitis granulomatosa sintomática y absceso renal obligan a interrumpir el tratamiento y a administrar durante 3-6 meses 300 mg isoniazida y 600 mg rifampicina diarios.
- Reacción sistémica BCG: Se trata de una enfermedad sistémica granulomatosa que puede ocurrir tras la exposición a BCG (<1%). Los términos "reacción sistémica" hacen referencia al hecho de que a menudo no está claro si tal reacción es debida a un proceso infeccioso o a una reacción inflamatoria de hipersensibilidad. Se define como la presencia de cualquiera de los siguientes signos, si no son claramente imputables a otras etiologías: fiebre igual o superior a 39,5° durante 12 o más horas; fiebre igual o superior 38,5° durante 48 o más horas; neumonitis; hepatitis; otras disfunciones de órganos fuera del tracto urinario con inflamación granulomatosa en la biopsia o los signos clásicos de sepsis. El tratamiento con BCG debe interrumpirse definitivamente e iniciarse terapia antituberculosa triple (isoniazida, rifampicina, etambuto) y continuarse durante 6 meses. Si hay signos de shock séptico, añadir corticoides.
- SNC: Dolor de cabeza, fatiga.
- Fiebre: Es la reacción sistémica más común. Cuando es inferior a 38,5° y a 48 horas de duración se trata sintomáticamente con paracetamol. Puede ir acompañada de síndrome pseudogripal.
- Otros: Artritis migratoria, rash, artralgiás. Se consideran reacciones alérgicas. Se tratan con antihistamínicos o AINES. Si no hay respuesta interrumpir el tratamiento y administrar isoniazida 300 mg/día durante 3 meses.

Monitorización

Biopsia 2-4 semanas después de la fase de inducción y cada 3-6 meses después. Cistoscopia periódica. Monitorización del paciente en relación a la frecuencia de síntomas urinarios (hematuria, disuria, frecuencia urinaria, infecciones del tracto urinario). Periódicamente: bioquímica y análisis de orina. Si se sospecha infección sistémica por BCG realizar hemo y urocultivos.

Farmacología

La administración intravesical de BCG causa una respuesta local inflamatoria crónica que implica la infiltración de leucocitos y macrófagos en la vejiga. Por un mecanismo no totalmente conocido, esta respuesta inflamatoria local conduce a la destrucción de las células tumorales superficiales del endotelio. También se ha evidenciado una respuesta sistémica inmune, aunque no está establecida su relación con la eficacia clínica.

Farmacocinética

- Absorción: No se absorbe por vía intravesical. Los microorganismos quedan localizados en la vejiga.
- Distribución: No procede.
- Eliminación: Tras la instilación de una dosis, los microorganismos se eliminan en orina durante 6 horas después. Aunque no se ha descrito, parece posible que la insuficiencia hepática grave pueda afectar a la eliminación. Se desconoce si se excreta en leche materna.

Interacciones

TUBERCULINA: La exposición a BCG puede inducir sensibilidad variable a la tuberculina.

ANTIBIÓTICOS: Los bacilos BCG son sensibles a una gran variedad de antibióticos. Si el paciente está recibiendo antiinfecciosos debe considerarse retrasar la instilación hasta finalizar la antibioterapia.

TERAPIA INMUNOSUPRESORA: No administrar BCG debido al riesgo de reacción sistémica BCG.

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento del cáncer de vejiga.
2. Este fármaco se le administrará a través de un tubo (catéter) insertado en su vejiga a través de la uretra, que es la abertura por la que se expulsa la orina del cuerpo. Usted debe vaciar la vejiga antes del tratamiento. Cuando se le inserte el tubo, se drenará la orina de su vejiga, se le administrará el medicamento, se le retirará el tubo y usted debe retener el medicamento durante 2 horas. Después debe orinar para eliminarlo. Si no consigue retener el medicamento esas dos horas completas, comuníquelo a su enfermera o su médico.
3. Beba abundantes líquidos después del tratamiento.
4. Algunos antibióticos y fármacos para el tratamiento del cáncer pueden interferir con la actividad de esta medicación: comunique a su médico que fármacos está tomando.
5. Debe evitar el embarazo si recibe tratamiento con BCG. Está contraindicada la lactancia.

6. Puede aparecer irritabilidad urinaria y trastornos en la micción. Comuníquese a su médico si esto ocurre o si aparece sangre en la orina, fiebre, escalofríos, aumento en la frecuencia de micción o necesidad urgente, escozor, dolor en las articulaciones o erupciones cutáneas.
7. Es recomendable desinfectar la orina eliminada hasta 6 horas después de la instilación con un volumen igual de lejía, dejándose reposar 15 minutos antes de su eliminación.

BLEOMICINA

Denominación

Bleomicina (DCI), blenoxane, Bleo, BLM.

Clasificación

Grupo L01D1A: Antibióticos citostáticos.

Antibiótico glucopeptídico producido por *Streptomyces verticillus*.

Presentación

BLEOMICINA. Laboratorio Almirall.

Vial: polvo blanco liofilizado con 15 UI (15 mg) de bleomicina.

Ampolla: 10 mL SF.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico y protegido de la luz.

Reconstitución

a) vía IM o SC: Reconstituir con: 1-5 mL de API, SF, pH= 4.5-6.

Concentración resultante: 15 UI - 3 UI/mL.

b) IV: Reconstituir con: 5-10 mL de API, SF, pH= 4.5-6.

Concentración resultante: 3 UI - 1,5 UI/mL.

Estabilidad

2 semanas temperatura ambiente y 4 semanas en frigorífico.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,3	TA	PVC	1 h
	0,3	TA	vidrio	8 h
SF	0,015	TA	PE, PVC, vidrio	48 h
	0,15	PL, TA	PVC	28 días
	0,1-3	F	PVC	30 días

Compatibilidad con envases y equipos

Polietileno, PVC, vidrio.

Vías y formas de administración

- a) Perfusión IA: administrar en 12-14 h.
- b) Perfusión IV continua: Administrar en 3-5 días.
- c) Perfusión IV: Administrar en 10 min.
- d) Inyección IM o SC Se puede añadir anestésico local.
- e) Intrapleural.
- f) Infiltración local.

Precauciones en la administración

Un 1% de los pacientes con linfoma pueden presentar una reacción idiosincrásica, similar a la anafilaxia, manifestada como hipotensión, fiebre, escalofríos y disnea. Puede presentarse de forma inmediata o diferida unas cuantas horas. Suele ocurrir después de la 1ª o 2ª dosis. Se recomienda administrar una o dos dosis de prueba de 1-2 UI en estos pacientes.

Dosificaciones

a) Habituales:

- 10-20 UI/m² vía SC, IM o IV, 1-2 veces por semana.
- 15-20 UI/m² en infusión continua durante 5 días.

b) Especiales:

En insuficiencia renal debe ajustarse la dosis:

Aclaramiento de creatinina 10-50 mL/min: administrar 75% de la dosis.

Aclaramiento de creatinina <10 mL/min: administrar 50% de la dosis.

En insuficiencia hepática: no requiere ajuste.

c) Pediatría:

La seguridad y eficacia no está establecida en niños.

Se ha utilizado en linfangiomas y hemangiomas como infiltración intralesional.

Dosis máxima acumulada: 400 UI. Toxicidad pulmonar.

Indicaciones

- Carcinoma de células escamosas: de cabeza, cuello, esófago y tracto genitourinario.
- Carcinoma testicular.
- Linfomas: de Hodgkin y no Hodgkin.
- Efusión pleural maligna: como agente esclerosante para el tratamiento y prevención de recurrencias.
- Otras indicaciones: sarcomas, melanomas, linfangiomas, hemangiomas.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad o reacción idiosincrática a la bleomicina.

b) Relativas:

Embarazo.

Compatibilidad con otros fármacos

Administración en Y: es compatible físicamente con los siguientes fármacos: amifostina, aztreonam, cefepima, doxorubicina liposomal, etopósido-fosfato, filgrastim, fludarabina, ondansetrón, gemcitabina, granisetron, ondansetrón, paclitaxel, piperacilina-tazobactam, sargramostim, tenipósido, tiotepa, vinorelbina.

Efectos adversos

- Hematológicos: La depresión medular no es frecuente lo que permite asociarla con otros inmunosupresores.
- Digestivos: Las náuseas y los vómitos son ocasionales y autolimitados.
- Pulmonares: TLD. Es el más grave y se presenta como neumonitis, que progresa hasta fibrosis pulmonar. Se ha comunicado una incidencia del 10%, con una mortalidad por fibrosis pulmonar del 1% de todos los pacientes tratados.
- Dermatológicos: Son muy frecuentes, presentándose en un 50% de los pacientes tratados. Consisten en eritema, rash, formación de vesículas y ulceraciones, hiperpigmentación, hiperqueratosis, alopecia, prurito, estomatitis y alteraciones en las uñas entre otras. Estas reacciones se presentan con mayor frecuencia con dosis acumuladas de 150-200 UI.
- Hipersensibilidad: Reacciones idiosincráticas, clínicamente similares a las reacciones anafilácticas: aparecen en un 1% de los pacientes con linfoma y se presentan inmediatamente después de la administración o bien retrasarse varias horas.
- Otros: Frecuentemente fiebre, escalofríos y vómitos. Menos frecuente anorexia y pérdida de peso. Raramente flebitis.

Monitorización de la toxicidad

Hemograma completo, recuento de plaquetas. Radiografías de tórax y función pulmonar. Examen físico para la observación de mucositis y toxicidad cutánea.

Farmacología

El preparado utilizado en clínica es una mezcla de gluco péptidos con capacidad para quelar el cobre y que consiste principalmente en dos agentes, la bleomicina A2 y la B2. Escinde las cadenas de DNA produciendo acumulación de células en la fase G2, muchas de las cuales muestran alteraciones cromosómicas. La escisión de las cadenas parece estar producida por la interacción con el oxígeno y con un complejo bleomicina-Cu.

Existe un enzima en la mayoría de las células del organismo, excepto en el pulmón y la piel, que hidroliza la bleomicina inactivándola. La acción de la bleomicina hidrolasa explicaría la acción selectiva contra tumores epidermoides y la toxicidad pulmonar y epitelial, pero no la adquisición de resistencias por los tumores.

Farmacocinética

- Distribución: Su unión a proteínas plasmáticas es baja y su volumen de distribución es aproximadamente de 0,3 l/kg. Se alcanzan concentraciones elevadas en pulmón, piel, riñón, peritoneo y ganglios linfáticos. No pasa al LCR.
- Eliminación: Presenta una $t_{1/2}$ próxima a las 2 h. Su eliminación se realiza principalmente por filtración glomerular, eliminándose por orina el 70% de la dosis administrada.
- Metabolismo: Hepático. Formación de metabolitos activos e inactivos. Formación de complejo bleomicina-hierro.

Interacciones

CISPLATINO: Aumento de las concentraciones de bleomicina.

FENITOINA, DIGOXINA: Disminución de las concentraciones de estos fármacos.

OXÍGENO: Aumento de la toxicidad pulmonar.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. La bleomicina no debe administrarse si ha sufrido una reacción alérgica previa a este fármaco. Si este es su caso, asegúrese de que su médico tenga esta información.
3. Fármacos a evitar: no tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), al menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
4. Debe evitar el alcohol y el tabaco.
5. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
6. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
7. Este medicamento puede causar la pérdida del cabello.
8. Este medicamento puede producir manchas oscuras en la piel o en las uñas. Mantenga una higiene adecuada de estas zonas.
9. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
10. Evite el embarazo, suyo o del de su pareja mientras dure el tratamiento con este fármaco y hasta 3 meses después.
11. Está contraindicada la lactancia.

Consulte con su médico si nota alguno de estos efectos:

- Sibilancias, tos seca o dificultad respiratoria.
- Erupción cutánea.
- Ulceración de la boca.
- Náuseas y vómitos.
- Fiebre.
- Pérdida del apetito.
- Pérdida de peso.

BUSULFÁN

Denominación

Busulfán

Clasificación

Grupo L01AB: Agentes alquilantes.

Antineoplásico perteneciente al grupo de los metanosulfonatos.

Presentación

Comprimidos de 2 mg.

BUSULFÁN GSK. Glaxo Smithkline.

Almacenamiento

Conservar los comprimidos a temperatura ambiente y protegidos de la luz.

Reconstitución

No procede.

Vías y formas de administración

Vía oral.

Precauciones en la administración

Normalmente es bien tolerado por vía oral y no requiere ninguna precaución especial.

Dosificaciones

a) Habituales:

Individualizar dosis según respuesta y tolerancia.

La duración suele ser 2 meses de terapia continuada.

Leucemia mieloide crónica: Inducción de la remisión: 4-8 mg/día o bien 60 mcg/Kg/día ó 1,8 mg/m²/día.

Mantenimiento: 1-3 mg/día

Para régimen intermitente dosis de 2 mg/semana.

Policitemia vera: 2-6 mg/día.

Trombocitosis esencial: 4-6 mg/día.

b) Especiales:

En insuficiencia renal y hepática no es necesario modificar la dosis.

Dosis pediátrica:

Por vía oral 0,06-0,12 mg/Kg/día o 1,8-4.6 mg/m²/día.

Si el recuento de leucocitos es inferior a 15000/mm³ suspender tratamiento.

Reanudar la terapia cuando el número de leucocitos sea superior a 50000/mm³.

Indicaciones

Leucemia mieloide crónica.

Trombocitosis.

Policitemia vera.

Tratamiento previo a trasplante de médula ósea.

Leucemias.

Mieloma múltiple.

Linfoma no Hodgkin.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al busulfán.

Leucemia linfocítica crónica.

Leucemia mielógena crónica en fase de crisis blástica.

Porfiria.

Leucemia aguda.

Embarazo (carcinógeno y mutagénico) y lactancia (potencial eliminación).

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: Aplasia medular y pancitopenia refractaria (10-15%) (la más grave). Neutropenias prolongadas, con un nadir de hasta 50 días.
- Monitorización semanal: Hemoglobina, hematocrito, leucocitos y plaquetas.
- Hepatobiliares: Enfermedad veno-oclusiva hepática (raro), ictericia colestásica (raro).
- Pulmonares: Fibrosis pulmonar (1-9%). No dosis-dependiente, pero raro con dosis <500mg.
- Digestivos: Náuseas, vómitos y diarreas (raro). Mucositis.
- Metabólicos: Hiperuricemia.
- Oculares: Cataratas.
- SNC: Convulsiones, típicamente al 3^o ó 4^o día de tratamiento.
- Dermatológicos: Hiperpigmentación cutánea (5-10%). Alopecia (raro).
- Cardiovasculares: Fibrosis endocárdica (raro).
- Endocrinos: Ginecomastia, esterilidad, retraso desarrollo puberal, hipogonadismo, amenorrea, insuficiencia adrenocortical.
- Urológicos: Cistitis hemorrágica a altas dosis (raro).

Farmacología

Agente electrofílico que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con las bases nucleicas formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

Farmacocinética

- Absorción: variable, efecto de primer paso.
- Distribución: amplia, atraviesa la barrera placentaria y la BHE.
- No se une prácticamente a proteínas (<15%).
- Metabolismo: amplio metabolismo hepático.
- Eliminación: metabolitos vía renal.

Interacciones

Tomarlo conjuntamente con CICLOSPORINA aumenta el riesgo de convulsiones.

La FENITOINA al ser un inductor hepático hace disminuir la concentración plasmática del fármaco.

El ITRACONAZOL es un inhibidor enzimático que causa un aumento en la concentración de Busulfán en sangre.

Algunos FÁRMACOS MIELODEPRESORES pueden potenciar la mielodepresión por un mecanismo de adición.

Conjuntamente con TIOGUANINA pueden aparecer varices esofágicas, hepatotoxicidad e hipertensión portal.

Información al paciente

1. Tomar la medicación con un vaso lleno de agua y en ayunas.
2. Es necesario tomar abundante cantidad de líquidos durante el tratamiento.
3. Pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, oscurecimiento de la piel.
4. Puede producir esterilidad en el hombre y menopausia en las mujeres.
5. Puede causar daños en el feto por lo que no debe quedarse embarazada durante el tratamiento.
6. Como medida general se debe aplicar lejía al 10% en las excretas.

CAPECITABINA

Denominación

Capecitabina (DCI).

Clasificación

L01BC06. Antimetabolitos: análogos de la pirimidina.

Presentación

CAPECITABINA COMP 150 mg. Laboratorios Roche Farma (Xeloda[®])

CAPECITABINA COMP 500 mg. Laboratorios Roche Farma (Xeloda[®])

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente (inferior a 30°C).

Vías y formas de administración

Vía oral.

Precauciones en la administración

Administrar con agua dentro de los 30 min. siguientes a una comida.

Dosificación

a) Habituales:

- 1.250 mg/m²/12 h (máximo 3000 mg/m²/día) durante 14 días seguido de una semana de descanso. Repetir cada 3 semanas.

b) Pediátricas:

No se ha estudiado la seguridad y eficacia en niños (<18 años).

c) Insuficiencia renal:

- ClCr <30 mL/min: no administrar.

- ClCr 30-50 mL/min: administrar 25% de la dosis.

- ClCr >50 mL/min: no modificar pauta.

d) Insuficiencia hepática:

No se dispone de datos para modificaciones posológicas.

Indicaciones

Autorizadas en España: cáncer colorrectal (monoterapia en primera línea).

Cáncer de mama metastásico o localmente avanzado:

- En combinación con docetaxel, tras fallo de quimioterapia citotóxica. La terapia previa debe haber incluido una antraciclina.

- Monoterapia tras fallo a taxanos y a un régimen de QT que incluya una antraciclina o en los pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad a capecitabina o 5-FU.

b) Relativas:

Embarazo y lactancia, depresión medular, insuficiencia hepática o renal graves, déficit de dihidropirimidina dehidrogenasa, tratamiento con sorivudina o análogos.

Precaución: Los efectos tóxicos que limitan la dosis son la diarrea, dolor abdominal, náuseas, estomatitis, síndrome mano-pie. Precaución en paciente con antecedentes de enfermedad cardiovascular, del sistema nervioso, diabetes, insuficiencia hepática o renal previa.

Efectos adversos

- Alérgicos/dermatológicos: Frecuentemente síndrome mano-pie (eritrodisestesia palmoplantar) (toxicidad limitante de la dosis) y dermatitis. Con menor frecuencia alopecia, sequedad de piel, rash.
- Gastrointestinales: Frecuentemente diarrea (limitante de dosis), náuseas, vómitos, dolor abdominal y estomatitis. Con menor frecuencia estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca, flatulencia. Toxicidad limitante de la dosis.
- Otros: Fatiga, debilidad, alteraciones neurológicas (alteraciones del gusto, cefalea, parestesia), edema de extremidades, dolor anginoso, alteraciones de la función hepática, depresión medular.

Monitorización de la toxicidad

Hemograma periódico y pruebas de función hepática. Síntomas de estomatitis. Náuseas o diarrea persistentes.

Farmacología

Es un carbamato de fluoropirimidina no citotóxico que administrado por vía oral actúa como precursor de 5-FU. El enzima que realiza este paso, la timidina fosforilasa, se encuentra en mayor cantidad en las células tumorales en las que la producción de 5-FU es mayor, con la consiguiente inhibición de la síntesis de ADN y ARN.

Farmacocinética

- Absorción: Se absorbe bien en el tubo digestivo y aunque la presencia de alimentos disminuye su biodisponibilidad el fabricante recomienda tomarlo con las comidas, dado que los datos de seguridad y eficacia actuales se basan en ensayos clínicos en los que se administró con alimentos.
- Distribución: Se desconoce su distribución en el organismo.
- Eliminación: Se elimina por metabolismo hepático y en el interior de las células tumorales donde es convertido en 5-FU. La eliminación se realiza fundamentalmente por riñón (95,5%). $t_{1/2}$: 38-45 min.

Interacciones

ANTICOAGULANTES ORALES: Aumento del riesgo de hemorragia.

FENITOINA: Aumento de concentraciones séricas de fenitoina.

SORIVUDINA Y ANÁLOGOS: Aumento de toxicidad de fluopropirimidinas por inhibición de dihidropirimidin dehidrogenasa.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia a la capecitabina o al 5-fluorouracilo, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Conserve el medicamento en su propio envase a temperatura ambiente, evitando el exceso de calor.
4. Comunique a su médico si está tomando anticoagulantes orales.
5. Tome el medicamento dentro de los 30 minutos siguientes a una comida, con un vaso de agua (más de 200 mL).
6. Si ha olvidado tomar una dosis, siga con la pauta habitual y no doble la dosis siguiente.
7. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
8. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, más de 4 deposiciones diarreicas al día, más de un episodio de vómito al día, dolor o enrojecimiento y aparición de ampollas en palmas de manos o pies que interfieran con su vida normal.

CARBOPLATINO

Denominación

Carboplatino (DCI), cisdiamino (ciclobutano-1, Idicarboxilato) platino, CBDCA.

Clasificación

Grupo L01G1A: otros antineoplásicos.

Presentación

CARBOPLATINO FERRER FARMA. Laboratorio Ferrer Farma.

CARBOPLATINO PHARMACIA. Laboratorio Pharmacia Upjohn.

NEALORIN. Laboratorio Prarfarma.

PARAPLATIN BRISTOL MYERS. Laboratorio Bristol Myers.

PLATINWAS. Laboratorio Chiesi Wasserman.

Vial: solución con 50 mg de carboplatino en 5 mL. Sin conservantes. Concentración: 10 mg/mL.

CARBOPLATINO FERRER FARMA. Laboratorio Ferrer Farma.

CARBOPLATINO PHARMACIA. Laboratorio Pharmacia Upjohn.

ERCAR. Laboratorio Almirall Prodesfarma.

NEALORIN. Laboratorio Prarfarma.

PARAPLATIN BRISTOL MYERS. Laboratorio Bristol Myers.

PLATINWAS. Laboratorio Chiesi Wasserman.

Vial: solución con 150 mg de carboplatino en 15 mL. Sin conservantes. Concentración: 10 mg/mL.

CARBOPLATINO FERRER FARMA. Laboratorio Ferrer Farma.

CARBOPLATINO PHARMACIA. Laboratorio Pharmacia Upjohn.

ERCAR. Laboratorio Almirall Prodesfarma.

NEALORIN. Laboratorio Prarfarma.

PARAPLATIN BRISTOL MYERS. Laboratorio Bristol Myers.

PLATINWAS. Laboratorio Chiesi Wasserman.

Vial: solución con 450 mg de carboplatino en 45 mL. Sin conservantes. Concentración: 10 mg/mL.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,5-2	TA	vidrio	24 h
	2,4	PL, TA	PVC	9 días
	0,5-4	PL, TA o F	vidrio	21 días
GS	1	TA	vidrio	24 h
SF	1-7	TA	vidrio	24 h
	1	TA	PVC	24 h

No se recomienda la dilución con soluciones conteniendo cloruros ya que se podría originar cisplatino. No obstante, la formación de cisplatino ocurre en una proporción muy baja (0,7% en 24 h en una solución de carboplatino 1 mg/mL).

Compatibilidad con envases y equipos

Compatible con vidrio, PVC, EVA y elastómeros.

Interacciona con aluminio, por lo que debe evitarse el contacto con cualquier dispositivo que lo contenga.

Vías y formas de administración

- a) Perfusión IV: en 15-60 min.
- b) Perfusión IV continua: No recomendada.

Precauciones en la administración

El carboplatino es poco irritante.

Es potencialmente alergénico. Mantener una correcta diuresis.

Interacciona con aluminio, por lo que debe evitarse el contacto con cualquier dispositivo que lo contenga.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

300-500 mg/m² cada 4 semanas.

Las dosis subsiguientes deben ajustarse a la tolerancia hematológica de la dosis previa.

Se han propuesto algunas fórmulas para calcular la dosificación en función de la función renal, del tratamiento mielosupresor y del recuento de plaquetas, siendo la más utilizada:

Fórmula de Calvert

Dosis (mg) = AUC (mg / mL / min x [FGR (mL/min) + 25].

AUC= área bajo la curva (es equivalente a exposición al fármaco: suele ser 5 ó 7 mg/mL/min).

FGR= tasa de filtrado glomerular (se estima a partir del Cl_{Cr} 24 horas. A menudo se utiliza el Cl_{Cr} en lugar del FGR).

25 es una constante que representa el aclaramiento no renal. En niños este parámetro puede variar con el peso corporal, por lo que esta fórmula no es suficientemente precisa para el cálculo de la dosis en niños. Tampoco lo es para adultos con insuficiencia renal.

Otras fórmulas:

1) Para pacientes no tratados previamente:

Dosis (mg/m^2) = $0,091 \times (Cl_{cr}/ SC) \times [(P1_{PRE} - P1_{NADIR\ deseado} \times 100)/P1_{PRE}] + 86$.

2) Para pacientes tratados con agentes altamente mielosupresores.

Dosis (mg/m^2) = $(0,091 \times (Cl_{cr}/ SC) \times [(P1_{PRE} - P1_{NADIR\ deseado} \times 100) - 17]/P1_{PRE}) + 86$.

SC: Superficie corporal. P1: Recuento de plaquetas.

En trasplante de células hematopoyéticas y de médula ósea: 1,2-2,4 g/m^2 dividido en 3-4 dosis.

Dosis máxima: 800-1.600 mg/m^2 o AUC = 15-20 en TMO.

b) Especiales:

Insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina 41-59 mL/min: 250 mg/m^2 .

Aclaramiento de creatinina 16-40 mL/min: 200 mg/m^2 .

Toxicidad hematológica:

No toxicidad: Se puede aumentar la dosis un 25%.

Toxicidad ligera o moderada (recuento de plaquetas: 50.000-100.000/ mm^3 o recuento de neutrófilos: 500-2.000/ mm^3): Reducción de la dosis un 25%.

Toxicidad severa (recuento de plaquetas: <50.000/ mm^3 o recuento de neutrófilos: <500/ mm^3): reducción de la dosis un 50%.

c) Pediatría:

La seguridad y eficacia del carboplatino en niños no ha sido establecida. No obstante se utiliza en protocolos de tratamiento de tumores de células germinales, de varios tumores cerebrales, osteosarcoma y tumor de Wilms.

- 400-500 mg/m^2 .

- 550 mg/m^2 (20 mg/kg) cada 56 días (tumores cerebrales en <3 años).

- 250 mg/m^2 x 2 días o 500 mg/m^2 (neuroblastoma en >3 años).

- 6,6 mg/kg x 3 días (neuroblastoma en <3 años).

- 600 mg/m^2 (tumor de Wilms).

Indicaciones

Aprobadas en España:

- Carcinoma avanzado de ovario de origen epitelial.
- Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado.
- Tratamiento neoadyuvante del carcinoma de vejiga invasivo y de la enfermedad avanzada.

Otras posibles indicaciones: cáncer de endometrio, de cérvix, de pulmón, tumores del SNC, tumores de células germinales, sarcoma osteogénico, tumor de Wilms y en condicionamiento para trasplante de progenitores hematopoyéticos o de médula ósea.

Contraindicaciones

a) *Absolutas:*

- Alergia al carboplatino, a otros compuestos que contengan platino o manitol.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 15 mL/min).
- Mielosupresión grave y/o localizaciones tumorales sangrantes.

b) *Relativas:*

- Insuficiencia renal leve-moderada: reducir la dosis y monitorizar la función renal.
- Mielosupresión leve-moderada.
- Ascitis.
- Derrame pleural.
- Embarazo.

Compatibilidad con otros fármacos

Fármaco testado	Concentración (mg/mL)	Concentración Carboplatino (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad	C/I
Cisplatino	0,2	1	SF	PL, TA	NE	24 h	
Etopósido	0,2	1	API	PL, TA	NE	7 días	
Floxuridina	10	1	API	PL, TA	NE	7 días	C
Fluorouracilo	10	1	API	PL, TA	NE		I
Ifosfamida	1	1	API	TA	NE	5 días	C
Mesna	10	1	API	TA	NE		I
Paclitaxel	0,3 y 1,2	2	G5%, SF	TA, N	NE	24 h	C

Administración en Y

Una solución de carboplatino en G5% ha resultado físicamente compatible durante 4 h, aunque no se dispone de datos sobre su estabilidad química, con los siguientes fármacos: amifostina, aztreonam, cefepima, doxorubicina liposomal, etopósido-fosfato, filgrastim, fludarabina, ondansetrón, paclitaxel piperacilina-tazobactam, tenipósido, tiotepa y vinorelbina.

Efectos adversos

- Hematológicos: DLT. La mielosupresión es el factor limitante de la dosificación, parece ser reversible aunque su gravedad e irreversibilidad puede ser dosis acumulativa. Fundamentalmente provoca trombocitopenia. Leucopenia y anemia también son frecuentes pero menos graves.
- Digestivos: Son frecuentes las náuseas y los vómitos pero menos importantes que con cisplatino. La hepatotoxicidad es ligera y reversible, con aumento de la fosfatasa alcalina y la AST.
- Ototoxicidad: Es acumulativa y dosis dependiente. Se manifiesta como tinnitus y pérdida de audición en el intervalo alto de frecuencia.
- Otros: Nefrotoxicidad (menor que el Cisplatino), neurotoxicidad y alopecia.

Monitorización de la toxicidad: Hemograma completo y recuento de plaquetas, función renal, concentraciones plasmáticas de sodio, calcio, magnesio y potasio, audiometría, función hepática.

Farmacología

Es un análogo del cisplatino, y se comporta como un agente alquilante, inhibiendo la síntesis de DNA estableciendo enlaces inter e intracatenarios.

Farmacocinética

Modelo tricompartmental.

- Distribución: No se une prácticamente a las proteínas plasmáticas, pero el platino que procede de la molécula se une irreversiblemente a éstas y es eliminado lentamente por vía renal. Atraviesa la barrera hematoencefálica.
- Metabolismo: Formación de metabolitos activos.
- Eliminación: Prácticamente todo el carboplatino se elimina inalterado por vía renal. Es diez veces más hidrosoluble que el cisplatino, y se elimina más rápido que éste.

El AUC se puede correlacionar con la toxicidad (trombocitopenia).

Interacciones

AMINOGLUCÓSIDOS: Puede aumentar la toxicidad renal y la ótica.

FÁRMACOS NEFROTÓXICOS: Puede aumentar la toxicidad renal.

FENITOINA: Disminución del efecto de la fenitoina por disminución de la absorción.

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. El carboplatino no debe administrarse si ha sufrido una reacción alérgica previa al carboplatino, manitol o algún compuesto que contenga platino. Si este es su caso, asegúrese de que su médico tenga esta información.
3. Fármacos a evitar: no tome aspirina, productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales) o ibuprofeno, al menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna. No debe tomar alcohol.

4. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
4. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
5. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
6. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
7. Evite el embarazo, suyo o el de su pareja mientras dure el tratamiento con este fármaco y hasta 3 meses después.
8. Está contraindicada la lactancia.
9. Este medicamento puede producir la pérdida del cabello.

Consulte con su médico si nota alguno de estos efectos:

- Sangrado inusual.
- Fiebre, escalofríos o tos.
- Orina sanguinolenta.
- Náuseas y vómitos incontrolables.
- Dificultad respiratoria.
- Trastornos auditivos.
- Sensación de hormigueo en manos o pies.
- Hinchazón de la cara, labios o lengua.
- Diarrea o constipación.
- Pérdida del apetito.

CARMUSTINA

Denominación

Carmustina.

Clasificación

Grupo L01AD: Agentes alquilantes.
Antineoplásico del grupo de las nitrosoureas.

Presentación

Vial de 100 mg + 1 ampolla de disolvente.
NITROUREAN[®]. Prasfarma.

Almacenamiento

Almacenar en lugar fresco y protegido de la luz. La exposición de la carmustina a temperaturas superiores a 30°C puede causar su descomposición.

Reconstitución

Reconstituir los 100 mg de carmustina con 3 mL de disolvente (alcohol al 100%) y añadir 27 mL de agua para inyección.

Concentración resultante: 3.3 mg/mL.

Una vez reconstituido es estable como máximo durante siete días a TA y protegido de la luz.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de Conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,96	TA, PL	Vidrio	3 h
	0,96	TA, PL	PE	3 h
	0,96	F	PE	48 h
G5%	NE	NE	PVC, EVA	Absorción del 65% del PA en 2 h
SF	NE	NE	PVC, EVA	Absorción del 65% del PA en 2 h
	0,96	F	PE	48 h
	0,96	TA, PL	PE	3 h
	0,96	F	Vidrio	48 h
	0,96	TA, PL	Vidrio	3h

a) Compatibilidad con envases y equipos

Se recomienda el uso de envases de cristal para la administración de carmustina ya que con el uso de PVC o polyolefin se producen pérdidas de PA mayores.

Compatibilidad con otros fármacos

Compatible con G5%, ClNa 0,9% y ondansetrón.

Incompatible con bicarbonato sódico 1/6 M.

a) Compatibilidad de soluciones en Y

Carmustina 1,5 mg/mL

COMPATIBLE durante 4 horas.

Amifostina, cefepime, etopósido, filgastrim, fludarabina, gemcitabina, granisetrón, melfalán, ondansetrón, tenipósido, tiotepa y vinorelbina.

INCOMPATIBLE:

Alopurinol.

Vías y formas de administración

a) IV directa: No utilizada debido al dolor en el lugar de inyección.

b) Perfusión intermitente: De elección.

- Perfusión continua: No utilizada.

- Subcutánea, intramuscular, intrapleural, intratecal: No utilizadas debido a su acción vesicante.

- Implante en la cavidad de la resección del tumor.

Precauciones en la administración

Es vesicante. Las precauciones son las habituales en el manejo de citostáticos.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

En perfusión intermitente 200-240 mg/m² cada 6 semanas o 75-100 mg/m² durante 2-3 días cada 6-8 semanas; es necesario ajustar la dosis en ciclos sucesivos conforme a la respuesta clínica y hematológica.

b) *Especiales:*

En casos de insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis.

En casos de insuficiencia renal si el Cl es inferior a 12 mL/min es necesario administrar solamente un 25-50% de la dosis.

c) *Dosis máxima acumulada*

1400mg/m² por riesgo a toxicidad pulmonar.

Indicaciones

- Tumor cerebral primario.

- Glioblastoma multiforme recurrente.

- Mieloma múltiple.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Linfoma no Hodgkin.
- Melanoma maligno.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la carmustina.
- Embarazo y lactancia

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: Aplasia medular, trombocitopenia y leucopenia. Es limitante de la dosis, con toxicidad máxima a las 3-6 semanas de forma característica. Es dosis acumulativa.
- Dermatológicos: Rubor facial, alopecia, quemazón en el lugar de inyección (perfusión lenta).
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos frecuentes, típicamente a las 2 horas tras la administración iv.
- Hepatobiliares: Hepatotoxicidad reversible, con incremento de los valores de los enzimas hepáticos, hiperbilirrubinemia.
- Renales: Insuficiencia renal y azotemia progresiva.
- SNC: Mareos, pérdida de equilibrio, ataxia.
- Neoplásicos: Leucemia aguda.
- Pulmonares: Fibrosis pulmonar principalmente con dosis acumuladas superiores a 1000 mg/m².

Es necesario hacer un seguimiento analítico al inicio del tratamiento y en intervalos regulares de tiempo. Los análisis a efectuar son: recuento sanguíneo, función pulmonar, hepática y renal (urea y creatinina plasmática).

Farmacología

Agente electrofílico que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de DNA, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación.

Farmacocinética

- Distribución: Es altamente liposoluble y alcanza rápidamente la BHE. Se distribuye ampliamente por el organismo. Pasa a leche materna.
- Metabolismo: Hepático, muy rápido. Metabolitos activos.
- Eliminación: Mayoritariamente vía renal (60-70%) en forma de metabolitos.

Interacciones

La CIMETIDINA puede inhibir el metabolismo de la CARMUSTINA con un posible aumento de mielotoxicidad.

La citotoxicidad gastrointestinal producida por la CARMUSTINA puede causar una disminución en la absorción oral de DIGOXINA.

La CARMUSTINA también puede provocar un aumento del metabolismo o una disminución en la absorción oral de FENITOINA.

Información al paciente

1. Este medicamento se debe manejar con precaución por ser irritante para la piel.
2. Suelen producirse náuseas, mareos, sofocos y dolor en el lugar de inyección, si persisten comunicarlo al médico o enfermera.
3. Informe a su médico si aparecen hematomas, hemorragias, dificultad para respirar.
4. Este medicamento puede disminuir su capacidad para combatir infecciones, avise a su médico si aparece fiebre, dolor de garganta, resfriado.
5. Puede causar daños en el feto, no debe quedarse embarazada durante el tratamiento.
6. Como medida general se aplicará lejía 10% en las excretas. Los implantes se deberán eliminar en contenedores de desechos biopeligrosos.

CETUXIMAB

Denominación

Cetuximab (DCI), C225, IMC-C225.

Clasificación

Anticuerpo monoclonal. No comercializado en España.

Presentación

No se encuentra comercializado en España.

Vial de 100 mg/50 mL (2.0 mg/mL). Laboratorio Merck.

Almacenamiento

Temperatura ambiente.

Reconstitución

Los viales ya vienen reconstituidos a una concentración de 2,0 mg/mL.

Estabilidad de las soluciones diluidas

No necesita ser diluido en ningún disolvente. Estabilidad de 8h a temperatura ambiente una vez abierto los viales.

Compatibilidad con envases y equipos

Sin información disponible.

Vía de administración

Perfusión IV intermitente: Administrar los primeros 20 mg (10 mL) de la dosis de carga a modo de dosis de prueba: Mantenga al paciente en observación durante 30 min, y si no se observa reacción anafilactoide continuar con el resto de la dosis. Administrar el volumen restante durante un periodo de 2h.

Precauciones en la administración

No administrar a una velocidad superior a 5mL/min.

Se aconseja administrar dexametasona 20 mg IV y difenidramina 50 mg IV 30 min. antes de la perfusión de cetuximab para minimizar las posibles reacciones de hipersensibilidad que pueden aparecer tras la administración de este fármaco.

Se recomienda monitorizar al paciente al inicio de la perfusión y cada 15 min. durante la misma ante la posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad

Dosificaciones

a) Habituales:

Dosis de carga: 400-500 mg/m² IV. Dosis de mantenimiento: 250 mg/m² IV.

b) Especiales:

IH: Información no disponible. IR: Información no disponible.

Mielosupresión: Información no disponible.

c) Pediatría:

No se ha determinado la eficacia y seguridad de este fármaco en dicho grupo poblacional.

d) Dosis máxima:

Información no disponible.

Indicaciones

Indicación principal: Adenocarcinoma colorrectal metastásico que expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y que hayan progresado bajo tratamiento con irinotecan.

Otras indicaciones: Cáncer epidermoide de cabeza y cuello refractarios que sobreexpresen el EGFR.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al cetuximab o a proteínas murinas.

b) Relativas:

Mielosupresión.

Posible riesgo de exacerbación.

Alteraciones hepáticas.

Embarazo y lactancia.

Pacientes previamente tratados con cetuximab u otros anticuerpos monoclonales por la posible aparición de anticuerpos.

Pacientes con historia de reacciones anafilácticas tras la administración de algún fármaco, ya que esta puede verse exacerbada tras la administración de cetuximab.

Compatibilidad con otros fármacos

No se recomienda administrar el cetuximab junto con ningún otro fármaco en la misma mezcla intravenosa.

Efectos adversos

- Hematológicos: Trombocitopenia, anemia y leucopenia.
- Sistema Nervioso Central: Astenia (18%), parestesia, vértigo.
- Gastrointestinales: Náusea y vómitos (10-20%), diarrea, anorexia, epiglotitis, mucositis, estomatitis.
- Hepáticos: Elevación de enzimas hepáticos (5-10%).
- Sistema respiratorio: Disnea.

- Dermatológicos (TLD): Rash folicular acneiforme (20-100%, dosis dependiente), dermatitis seborreica.
- Músculo esquelético: Mialgias, artralgias.
- Hipersensibilidad: Urticaria y reacciones anafilactoides (4-8%).
- Otros: Fiebre (15%), formación de anticuerpos anticetuximab (<5%), fatiga, dolor de cabeza, pérdida de peso.

Monitorización de la toxicidad

Determinación de anticuerpos anticetuximab, así como de parámetros hepáticos y recuento hematológico completo de forma periódica durante el tratamiento.

Farmacología

Anticuerpo monoclonal que bloquea la unión del EGF (factor de crecimiento epidérmico) a su receptor e inhibe la activación de la tirosina kinasa.

Farmacocinética

Eliminación: Dosis de 200-500 mg/m² saturan los procesos de aclaramiento. Los procesos de aclaramiento observados en pacientes con dosis ≥ 400 mg/m² siguen una cinética de orden cero hasta 96 horas tras la finalización de la perfusión. El proceso de eliminación viene ligada a la internalización de los receptores del EGF.

Aclaramiento: 0,4 mL /hr /kg.

Vd: 45-62 mL/kg.

Vida media de eliminación: 7 días.

Interacciones

No se han definido todavía interacciones específicas del CETUXIMAB con otros fármacos.

Información al paciente

1. No tomar este fármaco en caso de hipersensibilidad al mismo.
2. No vacunarse mientras dure el tratamiento ya que puede disminuir las defensas inmunológicas.
3. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
4. Puede ocasionar daños al feto.
5. Para prevenir las reacciones propias de la perfusión intravenosa se recomienda administrar previamente antihistamínicos y analgésicos.

CICLOFOSFAMIDA

Denominación

Ciclofosfamida (DCI).

Clasificación

Grupo L01AA: Agentes alquilantes.

Antineoplásico que pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas.

Presentación

Vial: Polvo blanco liofilizado con 200 mg de ciclofosfamida.

Ampolla con 10 mL API.

Vial: Polvo blanco liofilizado con 1g de ciclofosfamida.

Ampolla con 50 mL API.

Grageas: 50 mg. Caja con 20 unidades.

GENOXAL[®]. Prasfarma.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

A causa de variaciones térmicas el principio activo puede fundirse. Alterado adopta un aspecto viscoso de color claro ligeramente amarillento. Los viales que presenten esta alteración no deben utilizarse.

Reconstitución

Vial con polvo liofilizado: Reconstituir 200 mg con 10 mL API.

Reconstituir 1g con 50 mL API.

Concentración resultante: 20 mg/mL.

Estabilidad:

- 24 h a temperatura ambiente.

- 6 días en el frigorífico.

La utilización de disolventes con alcohol bencílico puede reducir la estabilidad.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
GS	0,1 ó 3,1	TA	NE	8 horas
	0,1 ó 3,1	F, PL	NE	6 días
G5%	0,1 ó 3,1	TA	NE	8 horas
	0,1 ó 3,1	F, PL	NE	6 días

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
	6,6	TA	PVC	24 horas
			crystal	
SF	4	TA	NE	24 horas
	4	F, PL	PVC	4 semanas

a) Compatibilidad con envases y equipos

Los estudios sugieren que la estabilidad en SF no se ve afectada por la naturaleza del envase (vidrio, PVC).

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos.

Fármaco testado	Concentración fármaco testado (mg/mL)	Concentración de ciclofosfamida (mg/mL)	Solución	Envase	Estabilidad	C/I
Cisplatino	0,2	2	SF	NE	7 días a TA	C
Etopósido	0,2	2				
Fluoro-uracil	8,3	1,67	SF	NE	15 días a TA	C
Methotrexato	0,025	1,67	SF	NE	14 días a TA	C
Methotrexato	0,025	1,67	SF	NE	7 días a TA	C
fluorouracilo	8,3	1,67	SF	NE		
Mitoxantrona	0,5	10	G5%	NE	Mitoxantrona: 24 h Ciclofosfamida no testado	C

b) Compatibilidad de soluciones en Y:

COMPATIBLE:

Alopurinol, amifostina, amikacina, aztreonam, bicarbonato sódico, bleomicina, cefazolina, cefepime, cefotaxima, cefoxitina, cefuroxima, cisplatino, clindamicina, clorpromazina, dexametasona, difenhidramina, doxorubicina, doxorubicina liposomal, etopósido, filgastrim, fluorouracil, furosemida, gemcitabina, heparina, leucovorin, lorazepam, metotrexato, metoclorpramida, ondansetrón, oxacilina, paclitaxel, prometazina, ranitidina, tenipósido, tiotepa, vinorelbina, vancomicina, vinblastina y vincristina.

INCOMPATIBLE:

Amfotericina B liposomal y granisetrón.

Vías y formas de administración

- a) Vía oral.
- b) Inyección IV: Administrar en 3-5 min.
- c) Perfusión IV: Administrar en 15-30 min.
- d) Perfusión IV Continua.
- e) Intramuscular, intraperitoneal, intrapleural. No recomendadas para evitar el paso por el hígado, donde tiene lugar la activación del fármaco.

Precauciones en la administración

Mantener al paciente bien hidratado, forzando la diuresis para intentar mantener la vejiga urinaria vacía.

Se recomienda administrar por la mañana.

Cuando se da a dosis elevadas, necesita MESNA (2-mercaptoetano-sulfato sódico) para evitar la toxicidad vesical.

La dosis de MESNA se calcula multiplicando la dosis de ciclofosfamida por 0,2. Repetir la dosis a las 4 y 8 horas.

Dosificaciones

a) Habituales:

- 60-120 mg/m² vo, en combinación.
- 600-1500 mg/m² IV, en combinación, cada 3-4 semanas.
- 4-7 gr/m² IV, repartidos en 4 días, previo al trasplante de médula ósea.

b) Especiales:

- En pacientes con función medular comprometida, reducir la dosis a la mitad o a la tercera parte de las recomendadas.
- Reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ClCr <20 mL/min) o hepática.

c) Dosis pediátrica:

- 2-8 mg/Kg, vía IV durante la terapia de inducción.
- 2-5mg/Kg, cada 3-4 días, vía IV para terapia de mantenimiento.

Indicaciones

- Cáncer de mama.
- Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin.
- Sarcomas óseos y de partes blandas.
- Mieloma múltiple.
- Leucemia linfocíticas crónicas y agudas.
- Neuroblastoma, tumor de Wilms y Retinoblastoma.
- Carcinoma de ovario.
- Cáncer de pulmón microcítico.
- Rabdomyosarcoma, sarcoma de Ewing.
- Micosis fungoides.

- Otros: carcinomas de endometrio, cérvix, testículos, próstata, vejiga, renales y gastrointestinales.
- Como inmunosupresor en trasplantes, artritis reumatoide, síndrome nefrótico.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Porfiria

b) Relativas:

Contraindicado en pacientes con cistitis hemorrágica. Depresión medular.

Efectos adversos

- Hematológicos: Dosis-limitante. Mielosupresión reversible.
- Frecuentemente puede aparecer leucopenia, ocasionalmente anemia y trombocitopenia.
- Digestivos: Náuseas y vómitos, más frecuentes a dosis elevadas y menos tras la administración oral. La aparición de mucositis no es frecuente. También puede aparecer diarrea, estomatitis y dolor abdominal.
- Respiratorios: Ocasionalmente puede dar fibrosis pulmonar.
- Genitourinarios: Cistitis, hemorrágica o no, generalmente reversible al suspender el tratamiento aunque puede persistir y conducir a fibrosis vesical e incluso a la muerte. Se disminuye la frecuencia de aparición con una correcta pauta de hidratación y administración de sustancias con grupos sulfidrilos (Ejemplo: MESNA, N-acetil-cisteína).
- Dermatológicos: Alopecia frecuente, aunque reversible. Pigmentación de piel y uñas raramente.
- Cardiotoxicidad: Raro.
- Otros: Inmunosupresión, amenorrea y azoospermia son frecuentes. A dosis elevadas puede producir SIADH.

Farmacología

Antineoplásico sintético relacionado químicamente con las mostazas nitrogenadas.

Es un profármaco que se activa en el hígado por el citocromo P-450. Actúa como agente alquilante inhibiendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Este fármaco no presenta las reacciones adversas sobre el SNC que poseen las mostazas nitrogenadas y provoca menos trombocitopenias. Al ser un profármaco no es irritante de los tejidos.

Presenta propiedades inmunosupresoras actuando principalmente sobre los linfocitos B.

Es un agente electrofílico que actúa específicamente en la fase S del ciclo celular.

Farmacocinética

Cinética biexponencial.

- Absorción: Administrada por vía oral se absorbe bien en el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones máximas después de una hora de la administración. La actividad alquilante es mayor administrada por esta vía.

- Distribución: La ciclofosfamida y sus metabolitos se distribuyen ampliamente en el organismo aunque este proceso no es bien conocido. Pasa al LCR alcanzando concentraciones inferiores a las necesarias para tratar las leucemias meníngeas.

La unión a proteínas es del 56%.

- Eliminación: La ciclofosfamida y sus metabolitos activos son transformados en el hígado. Tiene un $t_{1/2}$ de 6.5 h en adultos y 4.1 h en niños.

La ciclofosfamida y sus metabolitos son excretados principalmente por la orina, 2/3 como metabolitos y 1/3 de forma inalterada. Del 50 al 70% de la dosis se recoge en orina en 48 h.

Interacciones

INHIBIDORES DEL METABOLISMO HEPÁTICO como el CLORAMFENICOL, PREDNISONA (y probablemente otros corticoides), ALOPURINOL: Posiblemente disminuyen los metabolitos activos.

INDUCTORES HEPÁTICOS (BARBITURICOS Y BENZODIAZEPINAS): Posible aumento de la acción y/o toxicidad.

INDOMETACINA: Posible potenciación de la toxicidad, por adición de sus efectos a nivel renal.

PENTOSTATINA: Toxicidad cardiaca grave a dosis elevadas de ciclofosfamida.

QUINOLONAS (ciprofloxacina, ofloxacina): Posible disminución de la absorción de las quinolonas, con disminución de su actividad terapéutica

TAMOXIFENO: Posible aumento del riesgo de tromboembolismo.

SUXAMETONIO: Posible inhibición de pseudocolinesterasa, con prolongación del efecto neuromuscular.

WARFARINA: Posible potenciación del efecto anticoagulante.

CARDIOTOXICOS: Pueden potenciar los efectos de drogas cardiotóxicas.

CITARABINA: Se han descrito miocarditis hemorrágicas en regímenes de preparación para trasplantes.

La combinación con diuréticos que acidifican la orina como la FUROSEMIDA, podría disminuir la toxicidad vesical lo mismo que con MESNA.

La combinación con ADRIAMICINA puede aumentar la toxicidad renal.

La ACTIMONICINA, ADRIAMICINA, BCNU, METOTREXATO y FLUOROURACILO, incrementan la citotoxicidad de la ciclofosfamida.

Administrada conjuntamente con la DIGOXINA produce una disminución de los niveles sanguíneos de ésta.

Administrada simultáneamente con INSULINA se han observado graves hipoglucemias.

Información al paciente

1. Este medicamento puede producir náuseas y vómitos.
2. También puede causar alopecia. Este trastorno es reversible al finalizar el tratamiento.
3. A dosis elevadas puede causar irritación vesical por lo que es aconsejable la administración correcta de líquidos para aumentar la diuresis y minimizar el trastorno mencionado.
4. No administrar durante los tres primeros meses de embarazo.

CISPLATINO

Denominación

Cisplatino (DCI), cisdiaminodichloroplatino, DDP CDDP, CIS-DDP

Clasificación

Grupo L01G1A: otros antineoplásicos.

Presentación

CISPLATINO ALMIRALL. Laboratorio Almirall Prodesfarma. Vial: 100 mg de cisplatino.

CISPLATINO PHARMACIA. Laboratorio Pharmacia Upjohn. Vial: solución con 10 mg de cisplatino en 10 mL. Concentración: 1 mg/mL.

CISPLATINO FERRER FARMA. Laboratorio Ferrer Farma.

CISPLATINO FUNK. Laboratorio Prarfarma. Vial: solución con 10 mg de cisplatino en 20 mL. Concentración: 0,5 mg/mL.

CISPLATINO FERRER FARMA. Laboratorio Ferrer Farma. Vial: solución con 25 mg de cisplatino en 50 mL. Concentración: 0,5 mg/mL.

CISPLATINO PHARMACIA. Laboratorio Pharmacia Upjohn. Vial: solución con 50 mg de cisplatino en 50 mL. Concentración: 1 mg/mL.

CISPLATINO FERRER FARMA. Laboratorio Ferrer Farma.

CISPLATINO FUNK. Laboratorio Prarfarma. Vial: solución con 50 mg de cisplatino en 100 mL. Concentración: 0,5 mg/mL.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
GS (NaCl>0,45%)	0,05-0,5	TA	PVC, vidrio	24 h
GS+ manitol (NaCl 0,33-0,45%)	0,05-0,2	TA o F	NE	72 h
GS (NaCl=0,225%)	0,3	TA	vidrio	23 h
NaCl 0,3%	0,05-0,2	TA o F	vidrio	72 h

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,167	PL, TA	PE, PP, PVC, vidrio	14 días
SF	0,5-0,9	PL,TA	EVA	28 días

En frigorífico precipita a concentraciones $>0,6$ mg/mL.

Compatibilidad con envases y equipos

PE, PP, PVC, EVA, vidrio.

Vías y formas de administración

- a) Perfusión IV: 30 min-8h.
- b) Perfusión continua.
- c) Vía intracavitaria.
- d) Vía intraarterial: Se recomienda diluir en SF junto heparina y administrar en 2-4h.
- e) Vía intraperitoneal.
- f) IV directa: No se recomienda su administración por toxicidad.

Precauciones en la administración

Es necesario realizar hidratación previa, durante y después de la administración (125-150 mL/h).

Administrar manitol durante la administración del cisplatino a dosis elevadas por el peligro de nefropatía.

Controlar la diuresis (ha de ser superior a 100 mL/h).

Controlar los vómitos, establecer pauta antiemética profiláctica:

ANTI-HT3 (ondansetrón) + corticoides

Controlar los electrolitos (añadir potasio en hidratación previa y si es necesario magnesio).

Puede provocar reacciones anafilactoides no inmunológicas.

Extravasación: Irritante.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

- Vía intravenosa:

Tumores testiculares: En poliquimioterapia de inducción: 20 mg/m^2 durante 5 días cada 4 semanas.

Carcinoma de ovario: En monoterapia: 100 mg/m^2 cada 4 semanas.

En combinación: $75-100 \text{ mg/m}^2$ cada 3 ó 4 semanas.

Carcinoma de vejiga: En combinación $70-100 \text{ mg/m}^2$ cada 3 ó 4 semanas.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello: En terapia combinada: $75-100 \text{ mg/m}^2$ cada 3 ó 4 semanas.

Cáncer de pulmón: En terapia combinada: $60-100 \text{ mg/m}^2$ cada 3 ó 4 semanas.

- Vía intraarterial: $75-100 \text{ mg/m}^2$ 2-5 semanas.

- Vía intraperitoneal: 120 mg por 12 semanas (incrementando 30 mg/semana hasta toxicidad), 60-90 mg/m² cada tres semanas.

b) Especiales:

En insuficiencia renal: Reducir la dosis según ClCr:

Si ClCr = 30-60 mL/min: disminuir la dosis un 50%.

Si ClCr <30 mL/min: pensar en terapia alternativa.

En insuficiencia hepática: No requiere ajuste de dosis.

c) Pediatría:

La seguridad y eficacia del cisplatino en niños no está establecida. Sin embargo se utiliza en neuroblastoma, tumores del SNC, tumores de células germinales y osteosarcoma.

Neuroblastoma: 50 mg/m² durante 2 días en infusión continua cada 4 semanas.

Tumores SNC: 40 mg/m² (1,3 mg/kg en menores de 10 kg) durante 2 días en infusión continua cada 8 semanas.

Osteosarcoma: 120 mg/m².

Tumores de células germinales: igual que en adultos.

Indicaciones

- Aprobadas en España: Carcinomas de testículo, ovario, vejiga, retinoblastoma, cabeza y cuello y, de pulmón.

- Otras indicaciones: Tumores de células germinales, neuroblastoma, osteosarcoma, colorrectal, esofágico, gástrico, mama, endometrio, cérvix, tumores del SNC, etc.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Alergia al cisplatino, a otros compuestos que contengan platino o manitol.

- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <10 mL/min).

- Mielosupresión grave (leucocitos <10.000/mm³, plaquetas <4.000/mm³).

- Neurotoxicidad grave.

b) Relativas:

- Mielosupresión.

- Disminución de la capacidad auditiva.

- Insuficiencia renal moderada. (ClCr 10-30 mL/min).

- Embarazo.

Compatibilidad con otros fármacos

Fármaco testado	Concentración (mg/mL)	Concentración Cisplatino (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad	C/I
Ciclofosfamida + etopósido	2+0,2	0,2	SF	PL, TA	NE	24h	C
Etopósido	0,2	0,2	SF	TA	Vidrio, PVC	24 h	C
Etopósido	0,2-0,4	0,2	SF	PL, TA	Vidrio, PVC	48 h	C
Etopósido	0,2	0,2	SF	PL, TA	NE	15 días	C
Etopósido + manitol + KCl	0,4 + 1,85% + 20 mEq/L	0,2	SF	TA	PVC, vidrio		I
Floxuridina + leucovorin	0,7 + 0,14	0,2	SF	TA	NE	7 días	C
Fluorouracilo	1-10	0,2-0,5	SF	TA	PVC		I
Ifosfamida	2	0,2	SF	TA	NE	7 días	C
Ifosfamida + etopósido	2 + 0,2	0,2	SF	TA	NE	5 días	C
Leucovorin	0,14	0,2	SF	PL, TA	NE	15 días	C
Mesna	0,11-3,33	0,067	SF	NE	NE		I
Paclitaxel	1,2	0,2	SF	TAoN	NE	24 h	C
Tiotepa	1	0,2	SF	NE	NE		I

Administración en Y:

Compatible físicamente con los siguientes fármacos: aztreonam, bleomicina, clorpromacina, cimetidina, cladribina, dexametasona, difenhidramina, doxorubicina liposomal, etopósido-fosfato, famotidina, filgrastim, fludarabina, furosemida, ganciclovir, gemcitabina, heparina sódica, metilprednisolona, metoclopramida, morfina, ondansetrón, prometazina, ranitidina, sargramostim, tenipósido, vinorelbina.

Desde el punto de vista físico y químico es compatible con: granisetron. Es incompatible con los siguientes fármacos: amifostina, cefepima, piperacilina-tazobactam, tiotepa.

Efectos adversos

- Renales: DLT. Nefrotoxicidad (necrosis tubular) dosis-dependiente, es acumulativa y limita la dosis. Se puede paliar mediante hidratación y diuresis. Dosis altas acumuladas pueden producir insuficiencia renal irreversible. La disfunción renal puede dar lugar a trastornos del equilibrio electrolítico importantes, hiponatremia, hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia. Los pacientes pediátricos son más sensibles a presentar hipomagnesemia.

- Digestivos: DLT. Náuseas y vómitos severos. Ligera elevación de las transaminasas y bilirrubina, siendo poco frecuentes.
- Óticos: Ototoxicidad dosis-dependiente y acumulativa y que puede ser irreversible. Se manifiesta como tinnitus y/o pérdida de audición en el intervalo alto de frecuencia. Es más severa en niños que en adultos. Es conveniente hacer audiogramas. Raramente vértigo y función vestibular.
- Nerviosos: DLT. Neuropatía periférica, sobre todo sensitiva, generalmente en terapias prolongadas y que puede ser irreversible. Algunos pacientes han presentado convulsiones o encefalopatía.
- Hematológicos: Depresión medular moderada y reversible, sobre todo a expensas de plaquetas y serie blanca.
- Hipersensibilidad: Pueden aparecer reacciones anafilactoides, rinorrea, conjuntivitis, eritema.
- Oculares: Neuritis óptica, papiledema y ceguera cortical son raras.
- Cardiovasculares: Se produce raramente bradicardia, insuficiencia cardiaca congestiva, hipotensión postural, fibrilación auricular o alteraciones repolarización en EKG.
- Locales: Raramente flebitis. La extravasación raramente produce necrosis.
- Otros: Hiperuricemia, alopecia, mialgias, secreción inadecuada de ADH.

Monitorización de la toxicidad:

- Audiometría.
- Hemograma completo, recuento de plaquetas.
- Urea, creatinina, aclaramiento de creatinina, ácido úrico.
- Magnesio, calcio, sodio, fosfato, potasio séricos.

Farmacología

Se comporta como un agente alquilante, formando puentes inter e intracatenarios con el DNA.

Es un citostático independiente del ciclo celular.

Farmacocinética

- Distribución: Se distribuye ampliamente por el organismo, localizándose en elevada concentración en riñón, hígado, pulmón, útero, ovario y próstata. La penetración en el SNC es escasa.

Se une en más del 90% a las proteínas plasmáticas.

- Eliminación: Sufre biotransformación enzimática. Los ligandos de cloro del complejo son desplazados por agua formando un complejo de platino cargado positivamente que reacciona con nucleófilos, como los grupos sulfhidrilo del glutatión. El cisplatino o compuestos conteniendo platino pueden sufrir circulación enterohepática.

Se elimina fundamentalmente por vía renal (un 90%), mediante filtración glomerular. Aproximadamente un 15-20% de la dosis se excreta inalterado por orina en 24-48 h, cuando se administra por vía IV rápida. Un 10% se elimina por vía biliar.

Interacciones

ALDESLEUKINA: Aumento del riesgo de hipersensibilidad.

AMINOGLUCOSIDOS, DIURÉTICOS, IFOSFAMIDA: Aumenta la toxicidad renal y ótica.

BLEOMICINA, METOTREXATO: aumenta la toxicidad de éstos por disminución de la eliminación.

DOXORRUBICINA: Incremento en el riesgo para desarrollar leucemia.

DOCETAXEL: Aumento de la neurotoxicidad.

PACLITAXEL: Disminución del aclaramiento del paclitaxel si se administra el cisplatino previamente.

TOPOTECAN: Aumento de la mielo toxicidad. La secuencia de administración es importante. Debe administrarse el topotecan previo al cisplatino para evitar este efecto.

VINORELBINA: Aumento del riesgo de granulocitopenia.

RITUXIMAB, TACROLIMUS: Aumenta la toxicidad renal.

FENITOINA, CARBAMACEPINA: Disminución del efecto por disminución de la absorción e incremento del metabolismo.

ALOPURINOL, COLCHICINA Y OTROS ANTIGOTOSOS: Ajustar dosis para controlar la hiperuricemia.

PROBENECID: Disminución del aclaramiento del cisplatino.

LITIO: Alteración de la farmacocinética del litio.

ANTIISTAMÍNICOS: Pueden enmascarar ototoxicidad.

TACROLIMUS: Incrementa la nefrotoxicidad.

ETOPÓSIDO: Disminuye el aclaramiento del etopósido.

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. El cisplatino no debe administrarse si ha sufrido una reacción alérgica previa al cisplatino, manitol o algún compuesto que contenga platino. Tampoco debe administrarse si tiene problemas de riñón o pérdida de audición. Si alguno de estos es su caso, asegúrese de que su médico tenga esta información.
3. Fármacos a evitar: no tome aspirina, productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales) o ibuprofeno, al menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
4. No debe tomar alcohol.
5. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquesele inmediatamente a la enfermera.
6. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
7. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.

8. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
9. Es importante una hidratación adecuada, por lo que es posible que el médico le prescriba beber abundante agua el día que le van a administrar el fármaco y hasta uno o dos días después.
10. Evite el embarazo, suyo o el de su pareja mientras dure el tratamiento con este fármaco y hasta 3 meses después.
11. Está contraindicada la lactancia.
12. Este medicamento puede producir la pérdida del cabello.

Consulte con su médico si nota alguno de estos efectos:

- Sensación de hormigueo en manos o pies.
- Trastornos auditivos
- Dolor en el lugar de inyección.
- Hinchazón de pies o tobillos, o aumento súbito de peso.
- Hinchazón de la cara, labios o lengua.
- Dificultad respiratoria.
- Náuseas y vómitos incontrolables.
- Diarrea o constipación.
- Fiebre, escalofríos o tos.

CITARABINA

Denominación

Citarabina (DCI), arabinósido de citosina, ARA-C

Clasificación

Grupo L01BC01: Antimetabolitos: análogos de la pirimidina.

Presentación

CITARABINA VIAL LIO F 100 mg. Laboratorios Upjohn

CITARABINA VIAL LIO F 500 mg. Laboratorios Upjohn

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir 100 mg con 5 mL API.

Reconstituir 500 mg con 10 mL API.

Concentración (100 mg): 20 mg/mL; (500 mg): 50 mg/mL.

Estabilidad.

- 48 h a temperatura ambiente.

- 7 días en frigorífico.

Desechar las soluciones turbias.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,5	F	Vidrio, PVC	24 h
	1,87	TA	Vidrio, PVC	24 h
	0,5	TA	NE	7 días
	8; 24; 32	TA, F, -20°C	Vidrio, PVC	7 días
	1,25; 25	TA, F	EVA	28 días
G5%	1,25; 25	35°C, PL	EVA	7 días
	1,83	TA	Vidrio, PVC	24 h
	0,157	TA, F	NE	48 h
	0,5-5	TA	NE	14 días
GS	8; 24; 32	TA, F, -20°C	Vidrio, PVC	7 días
	0,5	F	NE	24 h
SF	0,5	F	Vidrio, PVC	24 h
	0,5	TA	NE	7 días
	8; 24; 32	TA, F, -20°C	Vidrio, PVC	7 días
	1,25; 25	TA, F	EVA	28 días

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
	1,25; 25	35°C, PL	EVA	7 días
RL	0,5	F	Vidrio, PVC	24 h

a) Compatibilidad con envases y equipos

No se han descrito incompatibilidades con PVC, poliolefina, vidrio o material de jeringas o equipos de administración intravenosa.

Vías y formas de administración

- a) Vía SC
- b) Inyección IV en 1-3 min (dosis bajas).
- c) Perfusión IV en 15 min-24 horas.
- d) Vía intratecal.

Precauciones en la administración

La administración rápida aumenta la incidencia de náuseas y vómitos.

Mantener una adecuada ingesta de líquidos para facilitar la eliminación urinaria de ácido úrico.

Utilizar disolventes sin conservantes para la administración IT.

En terapias con dosis altas, realizar profilaxis de la toxicidad ocular con corticoides tópicos.

Dosificación

a) *Habituales:*

- Politerapia.
- 75-200 mg/m²/día, durante 2-10 días, cada 2-6 semanas (perfusión IV continua o intermitente).
- 1-1,5 mg/kg/día, cada 1-4 semanas (SC).
- 5-75 mg/m²/día, o 30-100 mg/día, cada 2-7 días (IT).
- 3 g/m²/12-24h, durante 3-4 días, cada 21 días (perfusión IV 3h).

b) *Pediátricas:*

Politerapia.

- 75-150 mg/m²/día, en ciclos repetidos (IV).
- 5-75 mg/m²/día, en ciclos repetidos (IT).
- 100 mg/m²/día en ciclos repetidos (SC).
- 3 g/m²/día, en ciclos repetidos (IV).

c) *Insuficiencia renal:*

- Cr <1,5 mg/dl: 2-3 g/m².
- Cr 1,5-1,9 mg/dL o aumentos de 0,5 mg/dL a 1,2 mg/dL: 1 g/m².
- Cr >1,9 mg/dL o aumentos mayores de 1,2 mg/dL: 0,1 g/m²/día.

d) *Insuficiencia hepática:*

Reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Indicaciones

Autorizadas en España: Leucemia mieloblástica aguda y crónica. Leucemia linfocítica aguda. Leucemia meníngea. Eritroleucemia. Linfoma no Hodgkin en niños.

Otras posibles indicaciones: anemia refractaria, linfoma no Hodgkin, efusiones pleurales malignas, síndrome mielodisplásico, leucoencefalopatía multifocal progresiva, retinoblastoma.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento.

b) Relativas:

Insuficiencia renal avanzada y/o insuficiencia hepática, discrasias sanguíneas graves.

b) Precaución:

Depresión medular, tratamiento previo con radioterapia o fármacos mielodepresores. Vigilar posibles signos de neurotoxicidad (neuropatía periférica, disfunción cerebelar) en terapias con dosis altas.

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos

Fármaco testado	Concentración fármaco testado (mg/mL)	Concent. citarabina (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad	C/I
Daunorrubicina	0,033	0,267	GS	TA	NE	72 h	C
Etopósido	0,4						
Daunorrubicina	0,0157	0,157	G5%	TA, F	NE	48 h	C
Etopósido	0,157						
Fluorouracilo	0,25	0,4	G5%	TA	NE		I

b) Compatibilidad de soluciones en "Y".

COMPATIBLE: Amifostina, amsacrina, aztreonam, cefepima, cimetidina clorpromazina, cladribina, dexametasona, difenhidramina, doxorubicina-liposomal, droperidol, etopósido, famotidina, filgrastim, fludarabina, furosemida, gemcitabina, gentamicina, granisetron, heparina sódica hidrocortisona, idarrubicina, melfalán, metotrexato, metilprednisolona, metoclopramida, morfina, ondansetrón, paclitaxel, piperacilina-tazobactam, proclorperazina, prometazina, porpofol, ranitidina, sargramostim, bicarbonato sódico, tenipósido, tiotepa, vinorelbina.

INCOMPATIBLE: Amfotericina B, ganciclovir.

Efectos adversos

- Hematológicos: Muy frecuentemente depresión medular dosis-dependiente (limitante de dosis). Con frecuencia pueden aparecer hemorragias.
- Digestivos: Náuseas y vómitos son frecuentes sobre todo en inyecciones rápidas. Menos frecuentemente aparece anorexia, diarrea, úlceras bucales y raramente esofagitis, dolor abdominal y pancreatitis.
- Neurológicos: Es rara en tratamiento con dosis bajas pero frecuente (5-50%) con dosis elevadas o en presencia de insuficiencia renal (ClCr <60 mL/min). Puede aparecer disfunción cerebelar (disartria, ataxia y más raramente encefalopatía, convulsiones y coma) (toxicidad limitante de la dosis) y neuritis periférica.
- Alérgicos/dermatológicos: Frecuentemente puede aparecer fiebre, erupciones exantemáticas, rash, alopecia.
- Otros: Hepatotoxicidad, tromboflebitis, dolor anginoso, síndrome de distres respiratorio del adulto, edema pulmonar, retención urinaria, síndrome de la citarabina (fiebre, mialgia, dolor óseo, dolor anginoso, dolor torácico, erupciones maculopapulares, conjuntivitis y malestar general), conjuntivitis (se previene con corticoides tópicos).

Monitorización de la toxicidad

Realizar controles periódicos hematológicos completos, pruebas de función renal y hepática.

Farmacología

A nivel tisular se transforma en la forma activa citarabina trifosfato (Ara-CTP) que interfiere en la síntesis de ADN, inhibiéndola y produciendo defectos en su estructura al introducirse en la cadena. Es un agente específico de ciclo, actuando fundamentalmente en la fase "S" del ciclo celular. Además, la citarabina es un potente inmunosupresor.

Farmacocinética

- Absorción: biodisponibilidad oral inferior al 20%.
- Distribución: Se distribuye ampliamente por todo el organismo. Atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones elevadas en lágrimas. Vd 30-40 l/kg.
- Eliminación: Se metaboliza ampliamente en el hígado (86-96%) y su metabolito es eliminado por orina (90%). $t_{1/2}$: 1-3 h.

Interacciones

CARBAMAZEPINA, DIGOXINA, QUINOLONAS: disminución de su eficacia por disminución de su absorción.

FLUCITOSINA: disminución de su actividad antiinfecciosa.

GENTAMICINA: aumento del riesgo de hipomagnesemia.

HIDROXIUREA, TENIPÓSIDO: aumento de niveles plasmáticos de Ara-C.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
4. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), o alergia, sangrado inusual, dificultad para respirar.

CLADRIBINA

Denominación

Cladribina (DCI), 2CdA, clorodeoxiadenosina, CldAdo.

Clasificación

L01BB: Antimetabolitos: análogos de la purina.

Presentación

CLADRIBINA VIAL 10 mg/10 mL. Laboratorios Janssen-Cilag (Leustatin®)

Almacenamiento

Conservar en frigorífico. Puede aparecer un precipitado que se redisuelve a temperatura ambiente agitando vigorosamente. Mantenido a temperatura ambiente pierde menos de un 5% en 1 semana. La congelación no afecta la estabilidad del producto.

Reconstitución

No procede.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
GS				Incompatible
G5%				Incompatible
SF	0,016	TA, F	PVC, poliolefinas	30 días
SF	0,15-0,3	TA		14 días

a) Compatibilidad con envases y equipos

No se han descrito incompatibilidades con PVC, poliolefina, material de jeringas o equipos de administración intravenosa.

Vías y formas de administración

- Perfusión intraveosa de 1-2 h.
- Perfusión intravenosa continua.
- Vía SC.

Precauciones en la administración

No utilizar soluciones de G5%

Administrar 300 mg/día de alopurinol como profilaxis de la hiperuricemia.

Dosificación

a) Habituales:

Monoterapia.

- 0,09-0,1 mg/kg/día (3,6 mg/m²/día) durante 7 días (perfusión IV continua). Ciclo único.
- 0,12 mg/kg/día (4,8 mg/m²/día) durante 5 días (perfusión IV de 2 horas) cada 28 días, hasta 6 ciclos.
- 15 mg/m²/día, durante 5 días (infusión IV de 1 hora), cada 4-5 semanas.
- 3,4 mg/m²/día durante 7 días (SC), en ciclo único.
- 0,14 mg/kg/día (5,2 mg/m²) (SC), durante 5 días.
- 0,05-0,15 mg/kg/día, durante 7 días (perfusión IV continua), cada 4 semanas.

Politerapia.

- 0,1 mg/kg/día, durante 7 días (perfusión IV continua). Ciclo único.

b) Pediátricas:

Su seguridad y eficacia no han sido establecidas en pediatría. En ensayos clínicos se han utilizado las dosis abajo indicadas.

- 5,2-10,7 mg/m²/día (máxima dosis tolerada 8,9 mg/m²/día) en perfusión IV continua durante 5 días.

c) Insuficiencia renal y hepática:

No se dispone de datos para modificaciones posológicas.

Indicaciones

Autorizadas en España: Tricoleucemia y Leucemia linfocítica crónica de células B que no hayan respondido a un tratamiento con un régimen estándar que incluya al menos un agente alquilante o cuya enfermedad haya progresado durante o después de dicho tratamiento.

Otras posibles indicaciones: linfoma no Hodgkin, esclerosis múltiple y MC

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al fármaco.

b) Relativas:

Embarazo y lactancia, depresión medular, presencia de infección activa, insuficiencia renal o hepática.

d) Precaución:

La administración de dosis elevadas (4-9 veces la dosis de tricoleucemia) provocaron en el 45% de los pacientes toxicidad neurológica irreversible y/o insuficiencia renal aguda.

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos.

Sin datos disponibles.

b) Compatibilidad de soluciones en "Y"

COMPATIBLE: Aminofilina, bumetanida, buprenorfina, calcio gluconato, carboplatino, clorpromazina, ciclofosfamida, cimetidina, cisplatino, citarabina, dexametasona, difenhidramina, dobutamina, dopamina, doxorubicina, droperidol, enalaprilato, etopósido, famitodina, folinato calcico, granisetron, haloperidol, heparina sódica, hidrocortisona, hidroxocina, idarrubicina, manitol, meperidina, mesna, metilprednisolona, metoclopramida, mitoxantrone, morfina, ondansetrón, paclitaxel, prometazina, ranitidina, bicarbonato sódico, teniopósido, vincristina.

Efectos adversos

- Hematológicos: Depresión medular (dosis dependiente, limitante de dosis), especialmente neutropenia (70%).
- Alérgicos/dermatológicos: Rash, eritema y prurito.
- Digestivos: Náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, dolor abdominal.
- Otros: Fiebre, infección, fatiga, mareos, insomnio, cefalea.

Monitorización de la toxicidad

Hemogramas periódicos, función hepática y renal. Exploración neurológica con dosis altas.

Farmacología

Es un antimetabolito nucleósido análogo de la purina, inhibe la síntesis y regeneración del DNA. Actúa sobre ciertas poblaciones de linfocitos y monocitos tanto normales como malignos. En el interior de la célula es fosforilada por la desoxicitidina-quinasa a desoxinucleósido activo 2-CdATP que se incorpora al DNA alterando su síntesis.

Farmacocinética

- Absorción: Se absorbe parcialmente por vía oral (37-55%)
- Distribución: Alcanza concentraciones elevadas en LCR que son el 25% de las plasmáticas.

Vd: 0,7-9 l/kg.

- Eliminación: Eliminación renal 18-44%. $t_{1/2}$: 3-22 horas.

Interacciones

Vacunas con microorganismos vivos: la vacunación con microorganismos vivos puede producir infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos por fármacos antineoplásicos.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
4. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual.

CLORAMBUCILO

Denominación

Clorambucilo (DCI).

Clasificación

Grupo L01AA: Agentes alquilantes. Es un derivado de la mecloretamina.
Antineoplásico que pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas.

Presentación

Comprimidos de 2 mg. LEUKERAN[®]. Wellcome Farmacéutica.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Vías y formas de administración

Vía oral.

Dosificaciones

a) Habituales:

- Oral (continua): Inducción, 3-4 mg/m²/día, hasta respuesta clínica o mielosupresión; si es necesario, dosis de mantenimiento, 1-2 mg/m²/día.

- Oral (discontinua): 30 mg/m² una dosis cada 2 semanas hasta respuesta clínica o mielosupresión.

En pacientes con infiltración linfocítica de la médula ósea no exceder de 0,1 mg/Kg/día.

Policitemia vera, carcinoma de ovario y síndrome nefrítico 0,1-0,2 mg/Kg/día durante 8-12 semanas.

b) Especiales:

En IR no es necesario modificar la dosis. En IH la dosis se debe reducir.

c) Dosis máxima:

La dosis máxima acumulada no debe ser superior a los 2,5 g. Por riesgo de fibrosis pulmonar.

d) Dosis pediátrica: Dosis inicial de 0,1-0,2 mg/Kg o 4-5 mg/m² diariamente en dosis única.

Indicaciones

- Leucemia linfocítica crónica: el clorambucilo es de elección.
- Linfomas NO Hodgkin de bajo grado.
- Macroglobulinemia.
- Policitemia vera: es efectivo pero no se recomienda por el mayor riesgo de leucemia aguda comparado con el fósforo radioactivo o flebotomía.
- Carcinoma de ovario.
- Síndrome nefrítico.

- Otras aplicaciones: otras neoplasias y enfermedades de origen inmunológico.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a otros agentes alquilantes. La reacción cruzada se manifiesta como rash.
- Embarazo y lactancia.
- Depresión grave de la médula ósea.
- Resistencia al tratamiento.
- Porfiria aguda.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: Depresión medular, generalmente moderada, gradual y reversible. Cuando se utiliza a dosis elevadas y en terapia continua puede darse una mielosupresión irreversible.
- Dermatológicos: Hipersensibilidad, rash, dermatitis.
- Neurológicos: Convulsiones, temblores, ataxia y parestesia. La neuropatía periférica es rara.
- Endocrinos: Amenorrea.
- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarrea y mucositis.
- Otros: hepatotoxicidad. Leucemia aguda, tumores sólidos, fibrosis pulmonar en tratamientos prolongados, hiperuricemia, azoospermia, confusión, agitación, alucinaciones.

Antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo: Recuento sanguíneo, hemoglobina, hematocrito y ácido úrico.

Farmacología

Es un agente alquilante de la familia de las mostazas nitrogenadas. Crea puentes de unión estables entre las dos cadenas de DNA que impiden la separación de cadenas necesaria para la síntesis del DNA.

Farmacocinética

- Absorción: La absorción por vía oral es rápida, la biodisponibilidad es del 70-80% y los alimentos la disminuyen en un 10-20%.
- Distribución: Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas y tisulares. Se desconoce si atraviesa la BHE pero sí que atraviesa la placenta.
- Eliminación: El metabolismo es hepático. Como metabolito principal se forma la mostaza del ácido fenilacético con actividad parecida al clorambucilo. Se excreta por orina casi completamente en forma de metabolito. La vida media de eliminación del clorambucilo es de 1,5 h y la del metabolito de 2,5 h.

Interacciones

Administrado conjuntamente con SUCCINILCOLINA puede provocar una apnea prolongada debido a la inhibición de la colinesterasa plasmática. Es necesario disminuir la dosis de SUCCINILCOLINA.

Información al paciente

1. Es preferible tomar el medicamento con abundante agua 30 ó 60 minutos antes de las comidas. Si el medicamento se toma siguiendo pautas discontinuas es preferible tomarlo al acostarse para minimizar la aparición de náuseas y vómitos.
2. Beba abundantes líquidos mientras dure el tratamiento.
3. Pueden aparecer náuseas y vómitos.
4. Si aparece fiebre, tos, dificultad para respirar, hemorragias, hematomas, pequeñas manchas rojas en la piel o retraso de la menstruación. Comuníquelo a su médico.
5. Puede causar daños en el feto, evitar embarazo.
6. Puede provocar esterilidad.
7. Como medida general se debe aplicar lejía a la orina para evita riesgos mediambientales.

DACARBAZINA

Denominación

Dacarbazina, DTIC, DIC.

Clasificación

Grupo L01AX: Agentes alquilantes.

Antineoplásico del grupo de las carbazinas.

Presentación

Vial de 100 mg liofilizado. DACARBAZINA ALMIRALL[®]. Prasfarma.

Almacenamiento

Almacenar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir añadiendo 0,99 mL de agua para inyección al vial de 100 mg.

Concentración resultante: 10 mg/mL.

Una vez reconstituido se debe almacenar protegido de la luz ya que el producto es muy fotosensible. Administrar en 10-15 minutos.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	1 y 3	22° C	Vidrio y PVC	8 h
G5%	1 y 3	22°C y PL o 8°C	Vidrio y PVC	22 h
G5% SF	1,7	TA	Vidrio y PVC	24 h

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos

Fármaco testado	Concentración fármaco testado (mg/mL)	Concentración de dacarbacina (mg/mL)	Solución	Envase	Estabilidad	C/I
Ondansetrón	0,3-0,03	1	G5%	PVC	48 h	C
Ondansetrón + doxorubicina	0,64 0,8	8	G5%	PVC	24 h	C

b) Compatibilidad de soluciones en Y.

COMPATIBLE:

Amifostina, aztreonam, etopósido, filgastrim, fludarabina, granisetron, melfalán, ondansetrón, paclitaxel, tenipósido, tiotepa, vinorelbina.

INCOMPATIBLE:

Alopurinol, cefepime y piperacilina-tazobactam

Vías y formas de administración

a) Perfusión intermitente: 250 mL de G5% o SF en 30 minutos (recomendable).

b) Intratecal: Administrada por un médico. Generalmente no recomendada.

c) IV directa lenta: >No recomendable ya que es altamente irritante.

d) Subcutánea, intramuscular, perfusión continua: No administrar, irritante.

e) Intraarterial: En fase de investigación.

f) Intraperitoneal, intrapleural, intravesical: Información no disponible.

Precauciones en la administración

Es un agente irritante.

No tomar alimentos 4 a 6 horas antes del tratamiento.

Dosificaciones

a) Habituales:

En perfusión intravenosa: 150-250 mg/m²/día, días 1-5 cada 3-4 semanas ó 400-500 mg/m²/día días 1-2 cada 3-4 semanas.

Enfermedad de Hodgkin: 375 mg/m²/día, IV días 1 y 14, cada 4 semanas.

b) Especiales:

En insuficiencia renal puede ser necesario reducir la dosis.

En insuficiencia hepática, en cambio, no es necesario.

c) Dosis máxima:

No se dispone de este tipo de información.

Indicaciones

- Melanoma.

- Enfermedad de Hodgkin.

- Neuroblastoma.

- Sarcoma de partes blandas.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a Dacarbazina.

Embarazo (carcinogénico y teratogénico en animales) y lactancia.

Efectos adversos. Monitorización

- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos frecuentes y severos (a veces dosis-limitante), diarrea, estomatitis.
- Hematológicos: Leves o moderados. Leucopenia o trombocitopenia a las dos semanas de la última dosis.
- Alérgicos/Dermatológicos: Eritema, urticaria, erupciones maculopapulares, fotosensibilidad, alopecia.
- Cardiovasculares: Sofocos.
- Generales: Síntomas gripales.
- Hepatobiliares: Incremento de los valores de los enzimas hepáticos.
- Locales: Dolor y flebitis.
- Neurológicos: Parestesia, convulsiones, cefalea.
- Oculares: Visión borrosa.
- SNC: Confusión y sedación.

Antes de iniciar el tratamiento y de forma periódica es necesario realizar un recuento sanguíneo de hemoglobina, hematocrito, transaminasas y ácido úrico. Cuando el recuento de leucocitos es inferior a $3.000/\text{mm}^3$ y/o las plaquetas, inferior a $100.000/\text{mm}^3$ suspender el tratamiento temporalmente.

Farmacología

Agente electrofílico que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación.

Farmacocinética

- Distribución: Afinidad hepática, atraviesa la BHE, no se une prácticamente a proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: Hepático, algunos metabolitos activos.
- Eliminación: Fundamentalmente vía renal.

Interacciones

- La FENITOINA y el FENOBARBITAL son inductores enzimáticos que pueden aumentar el metabolismo de la DACARBACINA produciendo una disminución de la misma en sangre.
- La DACARBAZINA también disminuye el efecto de LEVODOPA.

Información al paciente

1. Es necesario beber grandes cantidades de líquido mientras se administra este medicamento.
2. Este medicamento acostumbra a dar náuseas y vómitos a las personas que lo toman.
3. Comunique a su médico si aparecen hemorragias, hematomas, fatiga o pérdida de apetito.
4. Puede producirse pérdida de cabello mientras dura el tratamiento.
5. No debe quedarse embarazada mientras dure el tratamiento.

DACTINOMICINA

Denominación

Dactinomicina (DCI), actinomicina-D, act-D.

Clasificación

L01D1A. Antibiótico citostático.

Antibiótico cromopeptídico obtenido de *Streptomyces chrisomallus* y *Streptomyces antibioticus*.

Presentación

COSMEGEN. Laboratorios Merck & Co, Inc.

Vial: Polvo liofilizado con 0,5 mg de dactinomicina. No comercializado en España.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir con: 1,1 mL de API.

Puede precipitar si se reconstituye con API con conservantes.

Concentración resultante: 0,5 mg/mL.

Estabilidad

24 h a temperatura ambiente y 7 días en frigorífico.

Estabilidad de las soluciones diluidas:

Solución	Concentración (mcg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
G5%	9,8	TA	PVC, vidrio	24 h
	7,5	TA	Poliiolefinas, vidrio	24 h

Compatibilidad con envases y equipos

Poliiolefinas, PVC, vidrio.

Filtros: Se une de forma considerable al nitrato/acetato de celulosa (Millex OR) y al olitetrafluoroetileno (Millex GV). La filtración a través de membranas de esteres de celulosa produce pérdida significativa de potencia.

Vías y formas de administración

a) Inyección IV: Administrar en 3-5 min.

b) Perfusión IV: La perfusión continua no se recomienda.

c) Intraarterial: Utilizar con o sin hipertermia o radioterapia.

Debido a la naturaleza corrosiva del fármaco no debe administrarse por vía IT. También debe evitarse la administración por vía SC o IM.

Precauciones en la administración

La dactinomicina es vesicante de los tejidos, puede producir flebitis y necrosis por extravasación.

Se pueden presentar reacciones de tipo anafiláctico durante la administración.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

Adultos:

- 0,40-0,50 mg/m²/día IV, días 1-5, cada 2-4 semanas.

1 mg/m², IV cada 2-4 semanas (carcinoma testicular).

12 mcg/kg/día IV días 1-5 ó 0,5 mg/día IV días 1, 2 (neoplasia trofoblástica gestacional).

Niños:

≥ 12 kg:

- 15 mcg/kg/día IV, días 1-5, cada 3-8 semanas.

- 15 mcg/kg/día IV, días 1-3 ó 45 mcg/kg/día, 1 dosis, cada 3-8 semanas (Tumor de Wilms).

- 0,75 mg/m²/día IV días 1-2, cada 3 semanas (Sarcoma de Ewing)

- <12 Kg:

Administrar 2/3 de la dosis.

Para el cálculo de dosis en pacientes obesos se prefiere utilizar la superficie corporal.

Dosis máxima: 15 mcg/kg/día ó 0,50-0,60 mg/m²/día durante 5 días,

b) *Especiales:*

Técnica de perfusiones regionales:

- 50 mcg/kg para extremidades inferiores.

- 35 mcg/kg para extremidades superiores.

- Pacientes tratados previamente con radioterapia: Reducir las dosis.

- En insuficiencia renal: Si ClCr < 10 mL/min administrar el 80% de la dosis normal.

- En insuficiencia hepática: No requiere ajuste.

Indicaciones

- Tumor de Wilms.

- Rbdomiosarcoma.

- Sarcoma de Ewing.

- Carcinoma testicular no seminatoso metastásico.

- Enfermedad trofoblástica gestacional.

- Otros: Melanoma, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de mama y ovario, enf. de Paget y como inmunosupresor.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Alergia a la dactinomicina.
- No administrar a niños menores de 6 meses

b) Relativas:

- Embarazo

Compatibilidad con otros fármacos

Administración en Y:

Es físicamente compatible con los siguientes fármacos: amifostina, aztreonam, cefepima, etopósido-fosfato, fludarabina, gemcitabina, granisetron, melfalán, ondansetrón, sargramostim, tenipósido, tiotepa, vinorelbina.

Es incompatible con: filgrastim.

Efectos adversos

- Hematológicos: Mielosupresión limitante de la dosis, con nadir que puede llegar hasta los 21 días.
- Digestivos: DLT. Frecuentemente náuseas y vómitos severos que suelen prolongarse durante 24 horas. Frecuentemente aparece mucositis y ulceraciones: este efecto es potenciado por la radiación. Enfermedad venoclusiva.
- Dermatológicos: Eritema, hiperpigmentación y descamación de la piel: se potencia con la radiación. Alopecia frecuente.
- Locales: La extravasación puede producir necrosis.
- Otros: Puede provocar reacciones anafilactoides. Muy raramente depresión mental. También se ha observado un aumento en la incidencia de segundas neoplasias. En pacientes con herpes zoster o varicela puede desarrollar enfermedad generalizada grave.

Farmacología

Actúa inhibiendo la síntesis de RNA mensajero. Se intercala entre dos radicales de guanina del ADN impidiendo su función normal.

No es específico de ciclo celular.

También posee actividad inmunosupresora e hipocalcemiante.

Farmacocinética

Cinética biexponencial.

- Distribución: Se distribuye rápidamente a los tejidos, alcanzándose altas concentraciones en la médula ósea, hígado y riñón. No alcanza concentraciones significativas en LCR. Pasa la placenta.
- Eliminación: El 15% sufre metabolismo hepático, excretándose la mayor parte de la dosis en forma inalterada. La $t_{1/2}$ es de 36 h. La dactinomicina se excreta principalmente por la bilis y en menor extensión por la orina.

Interacciones

AMIKACINA y GENTAMICINA: Se disminuye la actividad "in vitro" frente algunas cepas de *Staphylococcus aureus*.

RADIOTERAPIA: Aumenta la toxicidad.

ANESTÉSICOS INHALADOS HALOGENADOS: Incremento de la hepatotoxicidad.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. La dactinomicina no debe administrarse si ha sufrido una reacción alérgica previa a la dactinomicina o si ha estado expuesto recientemente al virus varicela-zóster o padece varicela o herpes zóster. Si está en alguno de estos casos, asegúrese de que su médico lo sepa.
3. Si ha recibido tratamiento con radioterapia, asegúrese que su médico tenga esta información.
4. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), al menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
5. Debe consultar a su médico antes de tomar cualquier medicamento, vitamina o producto de herboristería.
6. No debe tomar alcohol.
7. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
8. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
9. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
10. Evite el embarazo, suyo o el de su pareja mientras dure el tratamiento con este fármaco y hasta 3 meses después.
11. Está contraindicada la lactancia.
12. Este medicamento puede producir la pérdida del cabello.

Consulte con su médico si nota alguno de estos efectos:

- Fiebre, escalofríos o tos.
- Sangrado inusual.
- Náuseas y vómitos incontrolables o diarrea.
- Ulceración de la boca.
- Dolor o enrojecimiento en el punto de inyección.
- Dificultad respiratoria.
- Erupción cutánea, picor intenso.
- Dolor abdominal.
- Cansancio.
- Pérdida del apetito.

DAUNORRUBICINA

Denominación

Daunorrubicina (DCI), Daunomicina, Daunoblastina, Rubidomicina.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Vial: polvo rojo-anaranjado liofilizado con 20 mg de Daunorrubicina (DCI) clorhidrato. Contiene 100 mg de manitol.

Ampolla con 10 mL de disolvente (CINa 0,9%).

DAUNOBLASTINA. Laboratorios Pharmacia Upjohn.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir con 10 mL de SF.

Concentración resultante: 2 mg/mL.

Estabilidad: 24 h a TA, PL y 48 h en F, PL.

Estabilidad de las soluciones diluidas

El cambio de color a púrpura-morado indica descomposición.

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,02	TA	NE	24 h
	0,016	F, PL	PVC	7 días
	0,1	TA, PL	NE	4 semanas
G5%	0,02	TA	NE	24 h
	0,016	F, PL	PVC	7 días
	0,1	TA, PL	NE	4 semanas
GS3,3%/0,3%	0,1	TA, PL	NE	4 semanas

Compatibilidad con envases y equipos

Compatible con polipropileno, PVC y en la práctica clínica también con cristal (concentraciones >500 mcg/mL).

Vías y formas de administración

- a) Inyección IV: Administrar en 2-5 min, en 10-15 mL de ClNa 0,9%/G5%, monitorizar al paciente por riesgo de extravasación.
- b) Perfusión IV intermitente: En 50 mL ClNa 0,9%/G5% y administrar en 10-15 min o en 100 mL y administrar en 30-45 min.
- c) Perfusión continua: A través de catéter central.
- d) No administrar NUNCA subcutánea, intramuscular o intratecal.

Precauciones en la administración

Administrar protegido de la luz. Evitar extravasación. Vesicante. Puede producir flebitis, celulitis severa y necrosis (días o semanas tras la administración). Rubefacción o eritema a lo largo de la vena de administración indican inyección demasiado rápida y pueden dificultar el diagnóstico de extravasación. Antídoto específico DMSO 99%.

Dosificaciones

a) Habituales:

- Inducción: 30-60 mg/m² IV los días 1, 2 y 3, cada 2-3 semanas, durante 1-2 ciclos, en combinación.
- Mantenimiento: 30-45 mg/m² IV los días 1 y 2, cada 4 semanas, durante 1-2 ciclos, en combinación.

b) En insuficiencia renal:

Si creatinina >3 mg/dL, administrar el 50% de la dosis. En insuficiencia hepática, administrar el 75% de la dosis si bilirrubina entre 1, 2-3 mg/dL; Si es >3 mg/dL, administrar el 50% de la dosis.

c) Dosis máxima:

- 550 mg/m² en pacientes con función cardíaca normal. 400-450 mg/m² en combinación con radioterapia o en pacientes que hayan recibido quimioterapia previa. En niños: 300 mg/m² en niños >2 años y, 10 mg/kg en menores de 2 años o con superficie corporal inferior a 0,5 m².

d) Dosis pediátrica:

- Niños >2 años 25-45 mg/m² en terapia de combinación según protocolo. Niños menores de 2 años o superficie corporal <0,5 m², dosis de 1 mg/kg.

Indicaciones

- Leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica.
- Otras: Leucemia mieloide crónica.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento. Cardiopatías graves. Mielosupresión. Pacientes que hayan recibido altas dosis de antraciclina.

b) *Relativas:*

Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide, renal o hepático.

Compatibilidad con otros fármacos

Fármaco testado	Concentración del fármaco testado (mg/mL)	Concentración de daunorrubicina (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad	C/I
Citarabina con etopósido	0,267 0,4	0,033	GS	TA	NE	72 h	C
Dexametasona fosfato sódico	NE	NE	NE	NE	NE	Precipitado lechoso inmediato	I

Efectos adversos

- Hematológicos. Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir al final de la 2ª semana, recuperación al final de la tercera). Puede aparecer trombocitopenia y anemia en el mismo período pero menos pronunciada.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos muy frecuentes en las primeras 24-48 horas, diarrea, mucositis 3-10 días después del ciclo, estomatitis.
- Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. Crónica: fallo cardíaco congestivo, cardiomiopatía dosis dependiente; aguda, subaguda: cambios en ECG, arritmias.
- Dermatológicos: Alopecia total a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento, ruborización de cara y torso, hiperpigmentación, cambios en las uñas, reacciones de rellamada a la radioterapia.
- Renales: Hiperuricemia (durante el período de lisis celular), coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica).
- Locales: dolor, sensación de quemazón, flebitis.

Monitorización

Cada ciclo hemograma. Control periódico de ácido úrico, función hepática y cardíaca. Se recomienda la administración de alopurinol previo al inicio de la terapia antileucémica para prevenir la hiperuricemia secundaria a la lisis rápida de células leucémicas. La hidratación (>2 l/día) también puede ser de utilidad. En pacientes hospitalizados puede alcalinizarse la orina mediante la administración de bicarbonato sódico IV.

Farmacología

Es un antibiótico antitumoral producido por *Streptomyces coeruleorubidus* y *S. peucetius*. Inhibe la síntesis de DNA, RNA y proteínas al intercalarse entre los pares de bases del DNA e inhibir la actividad de la

topoisomerasa II. Se ha descrito resistencia cruzada con doxorubicina, dactinomicina y alcaloides de la Vinca.

Farmacocinética

- Distribución: Concentraciones altas en corazón, pulmones, hígado, bazo, riñón. Atraviesa la placenta. No atraviesa BHE. Unión a proteínas plasmáticas 50-60%.
- Metabolismo: Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (daunorubicinol) e inactivos.
- Eliminación: La vida media de daunorrubicina es de 14-20 horas y la del daunorubicinol de 23-40 h. Eliminación hepatobiliar en heces (40%; 20% en las primeras 21 horas) y eliminación renal (entre 13-25% inalterado en orina, principalmente en las 6 primeras horas tras la administración).

Interacciones

- CITARABINA, TIOGUANINA, PIRIMETAMINA: Aumento de la toxicidad de daunorrubicina por aumento de sus niveles plasmáticos.
- TRASTUZUMAB: Se potencia la toxicidad cardíaca.
- VERAPAMILO: Aumenta el AUC y disminuye el aclaramiento de daunorrubicina. También aumentan los niveles intracelulares de daunorrubicina en linfocitos de pacientes con cáncer.
- CICLOSPORINA: Actúa como modificador de la resistencia *in vitro* a daunorrubicina, aumentando su captación en líneas celulares multirresistentes.
- VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de leucemias.
2. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna. La administración de laxantes puede aumentar el riesgo de aparición de diarreas.
3. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
4. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
5. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
6. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.

7. Deben evitar el embarazo si usted o su pareja reciben tratamiento con daunorrubicina. Está contraindicada la lactancia.
8. Algunos fármacos para el tratamiento del cáncer pueden provocar esterilidad. Si planea tener un hijo algún día, comuníquese a su médico antes de iniciar el tratamiento.
9. Es normal que este fármaco tiña la orina de rojo durante 1 o 2 días después del tratamiento.
10. Protéjase del sol durante el tratamiento.
11. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 3 días después de la administración del fármaco y a las heces durante 7 días.

DAUNORRUBICINA LIPOSOMAL

Denominación

Daunorrubicina liposomal, Daunomicina liposomal, Daunoblastina liposomal.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Vial de 50 mg en 20 mL de emulsión translúcida de color rojo: clorhidrato de daunorrubicina en forma de citrato, equivalente a Daunorrubicina 2 mg/mL. Los liposomas están compuestos por destearilfosfatidilcolina, colesterol y ácido cítrico. El tampón contiene sacarosa, glicina, cloruro de calcio, ácido clorhídrico, hidróxido sódico y agua para inyección.

DAUNOXOME. Laboratorios Nexstar Farmacéutica.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico y protegido de la luz.

Reconstitución

No procede.

Estabilidad de las soluciones diluidas:

Incompatible con suero fisiológico, que puede producir agregación de los liposomas. No utilizar vehículos alcalinos (inestable a pH>8) ni con bacteriostáticos ni tensoactivos, porque podrían dar lugar a la ruptura de la bicapa del liposoma y a la liberación prematura del fármaco. Se recomienda el uso inmediato tras la preparación por no contener agentes bacteriostáticos ni conservantes.

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,2-1	TA, PL	PVC, vidrio	6 h

Compatibilidad con envases y equipos

Compatible con plásticos y vidrio.

Vías y formas de administración

Perfusión IV intermitente: Diluir en G5% hasta concentración resultante 1 mg/mL y administrar en 60 min.

Precauciones en la administración

Administrar protegido de la luz. Se recomienda no utilizar filtros en línea. No obstante, si se utiliza, el tamaño de poro no debería ser inferior a 5 µm. Durante la infusión inicial, puede aparecer dolor de espalda, enrojecimiento y sensación de presión en el pecho durante los 5-10 primeros minutos. Se ha descrito también en pacientes tratados previamente con daunorrubicina y sin precedentes de este efecto. Disminuye al reducir la velocidad o interrumpir la infusión. La etiología es desconocida y su aparición no siempre se relaciona con la dosis. Vesicante: La extravasación da lugar a necrosis tisular severa. Antídoto: DMSO 99%.

Dosificaciones

a) Habituales:

40 mg/m² en perfusión IV cada 2 semanas hasta evidencia de progresión.

b) En insuficiencia renal:

Si creatinina >3 mg/dL, administrar el 50% de la dosis usual. En insuficiencia hepática, administrar el 75% de la dosis si bilirrubina entre 1,2-3 mg/dL y el 50% si es >3 mg/dL.

c) Dosis máxima:

Información no disponible en la bibliografía consultada.

d) Dosis pediátrica:

No se ha establecido su seguridad en niños.

Indicaciones

Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA en pacientes con recuentos de linfocitos CD4 <200/mm³ y enfermedad mucocutánea o visceral diseminada y que no hayan sido tratados previamente con quimioterapia. No debe administrarse en aquellos pacientes en los que pueda ser eficaz la terapia local o el interferón sistémico.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al medicamento o frente a otras antraciclinas. Mielosupresión.

b) Relativas:

- Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia. En pacientes con tratamiento previo o concomitante con otros compuestos cardiotoxicos (antraciclinas, antracenedionas, fluorouracilo) debe tenerse en cuenta la dosis total acumulada.

Compatibilidad con otros fármacos

- No hay información en la bibliografía consultada sobre la compatibilidad en el mismo envase con otros medicamentos. No debe administrarse en Y con heparina y dexametasona pues resulta incompatible.

- Debe evitarse el uso concomitante de soluciones parenterales nutricionales con lípidos o de otros productos liposomales.

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad dosis limitante. Depresión medular, principalmente leucopenia y granulocitopenia.
- Gastrointestinales: Menor potencial emético que daunorrubicina libre, diarrea, estomatitis, disfagia, cambios en el apetito, alteración del gusto.
- Cardiotoxicidad: Con dosis acumuladas de 550 mg/m^2 . También se han descrito taquicardia, palpitaciones, síncope e hipertensión.
- Dermatológicos: Alopecia leve, ruborización de cara y torso, sequedad de piel, foliculitis y prurito.
- SNC: Amnesia, confusión, insomnio, alucinaciones, ataxia, convulsión.
- Respiratorio: Disnea, incremento de esputo, hemoptisis, infiltración pulmonar.
- Urogenitales: Disuria, nocturia, poliuria.
- Otros: Dolor de cabeza, fatiga transitoria, neuropatía, reacciones alérgicas asociadas a hipotensión, fiebre moderada.

Monitorización

Cada ciclo hemograma y recuento de linfocitos. Control periódico de ácido úrico, función renal, hepática y cardíaca. Especial monitorización de la función cardíaca (ECG frecuente) con dosis acumuladas superiores a 550 mg/m^2 . En pacientes con riesgo de cardiomiopatía previo al tratamiento, determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y repetir durante el tratamiento (especialmente si dosis acumulada $>550 \text{ mg/m}^2$). Se recomienda la administración de alopurinol previo al inicio del tratamiento para prevenir la hiperuricemia secundaria a la lisis rápida tumoral. Monitorizar al paciente respecto al mayor riesgo de contraer infecciones respiratorias u otras infecciones intercurrentes u oportunistas. Para los síntomas relacionados con la infusión, puede ser de utilidad el paracetamol.

Farmacología

Los estudios sugieren que los tumores sólidos presentan cierta selectividad en la captación de liposomas en relación a tejidos sanos, posiblemente debido a una vasculatura discontinua y altamente permeable en la zona del tumor. Una vez en el interior de la célula, se libera la antraciclina que se intercala entre los pares de bases del DNA, interfiriendo en la síntesis de DNA, RNA y proteínas.

Farmacocinética

- Distribución: Semivida plasmática inicial más larga y menor volumen de distribución que la daunorrubicina convencional. Unión a proteínas 63%.
- Metabolismo: Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (daunorubicinol) e inactivos.
- Eliminación: Aclaramiento plasmático saturable, especialmente para dosis $> 60 \text{ mg/m}^2$.

Interacciones

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

TRASTUZUMAB: Se potencia la toxicidad cardíaca.

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento del sarcoma de Kaposi en pacientes que tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
2. Fármacos a evitar: no tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna. La administración de laxantes puede aumentar el riesgo de aparición de diarreas.
3. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese lo inmediatamente a la enfermera. También si comienza a sentir rubor, o dolor en la espalda o en el pecho.
4. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
5. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
6. Deben evitar el embarazo si usted o su pareja están recibiendo tratamiento con daunorrubicina liposomal. Está contraindicada la lactancia.
7. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 3 días después de la administración del fármaco y a las heces durante 7 días.

DOCETAXEL

Denominación

Docetaxel (DCI), RP56976.

Clasificación

L01C3A. Antineoplásicos taxoides. Anti-microtúbulos.

Presentación

TAXOTERE 80 MG. Vial. Polvo blanco-amarillo parduzco liofilizado que contiene 80 mg de docetaxel. Laboratorio Aventis.

TAXOTERE 20 MG. Vial. Polvo blanco liofilizado que contiene 20 mg de docetaxel. Laboratorio Aventis.

Almacenamiento

Almacenar a una temperatura comprendida entre 2 y 25°C y protegido de la luz brillante.

Reconstitución

Viales de 20 mg reconstituir con 2 mL de su disolvente. Vial de 80 mg reconstituir con 8 mL de su disolvente. El solvente contiene un 13% de etanol. El taxotere contiene como excipiente polisorbato 80.

En ambos casos la concentración final es de 10 mg/mL.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,3-0,9	F, TA	No PVC	8 h
G5%	0,3-0,9	F, TA	No PVC	8 h

Compatibilidad con envases y equipos

Evitar envases de PVC.

Vías y formas de administración

- Perfusión intermitente: Diluir en SF o G5%. Administrar en perfusión de 1h.
- IV directa. No recomendada por el riesgo de anafilaxia severa.

Precauciones en la administración

Durante la administración de docetaxel debe controlarse la tensión arterial, la frecuencia respiratoria y la temperatura.

Para evitar la severidad de las reacciones de anafilaxia, característica de este fármaco, se recomienda administrar dexametasona 8 mg (vo)/12h durante 3 días, comenzando 1 día antes del ciclo.

Extravasación: Irritante.

Dosificaciones

a) Habituales:

Ciclo de tres semanas: Perf IV: 100 mg/m² día 1. (Rango: 40-100 mg/m²).

Perf IV 20-40 mg/m² (Dosis total por ciclo 40-80 mg/m²).

Ciclo de 4 semanas: Perf IV: 25-90 mg/m².

Ciclo 8 semanas: Perf IV 36 mg/m²(Rango: 25-90 mg/m²) Dosis total por ciclo 216 mg/m².

b) Especiales:

IR: No se requiere ajuste de dosis.

IH:

Valores Bioquímicos	Dosis de Docetaxel
Bilirrubina y/o transaminasa >1,5 Limite superior Fosfatasa alcalina >2.5 Limite superior	75 mg/m ²
Bilirrubina y/o transaminasa >3,5 Limite superior Fosfatasa alcalina >6 Limite superior	No administrar

Mielosupresión: Neutrófilos <1500/mm³. Retrasar administración de docetaxel.

c) Pediatría:

No esta demostrada la eficacia y seguridad de este fármaco en dicho grupo poblacional.

d) Dosis máxima:

No se recomienda administrar dosis superiores a 100 mg/m² en una sola dosis.

Indicaciones

Aprobadas en España:

Cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Lactancia.

Hipersensibilidad al docetaxel o al Cremofor.

b) Relativas:

Enfermedad hepática grave. Mielosupresión.

Uso no recomendado en niños. No se ha establecido su eficacia y seguridad.

Pacientes con alteraciones cardíacas. Pacientes que consumen elevadas cantidades de alcohol.

Compatibilidad con otros fármacos

No se dispone de datos de compatibilidad de docetaxel con otros fármacos en solución.

Se ha observado que el docetaxel es compatible en "Y" con los siguientes fármacos: amifostina, clorpromazina, dexametasona, difenidramina, droperidol, famotidina, granisetron, haloperidol, heparina, hidrocortisona, hidromorfona, hidroxizina, sulfato de magnesio, meperidina, mesan, metoclopramida, morfina, ondansetrón, proclorperazina, prometacina, ranitidina, bicarbonato sódico.

Efectos adversos

- Dermatológicos: Alopecia (83%), rash (48%), dermatitis tóxica (toxicidad específica).
- Hematológicos (TLD): anemia (90%), neutropenia (50% neutropenia febril 11%), trombocitopenia (7%), leucopenia (96%).
- Hepatobiliares (TLD): Alteraciones de los enzimas hepáticos (5%).
- Neurológicos (TLD): Neuropatía periférica (48%).
- Alérgicos: Angioedema, fiebre, urticaria.
- Cardiovasculares: Arritmia cardíaca (2%), bradicardia, hipotensión (3%), taquicardia (1%), hipertensión (2%).
- Gastrointestinales: Anorexia (25%), diarrea (43%), estreñimiento (18%), estomatitis (40%), náuseas (45%), vómitos (28%).
- Osteomusculares: Artralgias (9%) y mialgias (20-50%).
- Constitucionales: Astenia (72-62%), fiebre (32%), ganancia de peso, retención hídrica y edema periférico (50-80%), generalmente a partir del 3°-4° ciclo.

Monitorización toxicidad

Se recomienda controlar la función hepática, concentración electrolítica, recuento células sanguíneas y creatinina sérica.

Farmacología

Promueve la formación de microtúbulos celulares anómalos y estabiliza la estructura de éstos. Así, es capaz de inhibir la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el proceso de mitosis. Específico de fase (G₂/M).

Farmacocinética

- Distribución: Importante unión a proteínas plasmáticas (95%). Vd: 80-90 l/m².
- Metabolismo: Hepático (90%).

- Eliminación. Biliar. Eliminándose un 75% en heces y aproximadamente un 5% en orina.
 $t_{1/2}$: 11h.

Interacciones

ADRIAMICINA: Incrementa el AUC del docetaxel por interferir en su metabolismo hepático. Administrar al menos con una 1 hora de intervalo.

CISPLATINO: Aumento riesgo de neuropatía.

EPIRRUBICINA: Incrementa la exposición a los metabolitos activos de la epirrubicina.

ETOPÓSIDO: Disminuye el aclaramiento del docetaxel.

IFOSFAMIDA: Cuando se administra en primer lugar el docetaxel, se asocia con un incremento en el aclaramiento de la ifosfamida y una disminución de su AUC.

INDUCTORES ENZIMÁTICOS: Disminución efecto terapéutico.

INHIBIDORES ENZIMÁTICOS: Aumenta toxicidad docetaxel.

Información al paciente

1. No tomar este fármaco en caso de hipersensibilidad al mismo.
2. No vacunarse mientras dure el tratamiento ya que puede disminuir las defensas inmunológicas.
3. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
4. Pueden aparecer calambres, dolores musculares y pérdida de pelo.
5. Puede ocasionar daños al feto.
6. Para prevenir las reacciones propias de la perfusión intravenosa se recomienda administrar previamente a ésta dexametasona.
7. En caso de desarrollar alguna de las reacciones adversas anteriormente citadas consultar con su médico o farmacéutico.
8. Contraindicado durante el embarazo y la lactancia.
9. No tome aspirina ni ningún otro medicamento que la contenga. Antes de tomar cualquier medicamento consúltelo con su médico o farmacéutico.

Consulte con su médico o farmacéutico si refiere alguno de los siguientes síntomas: taquicardia, fiebre, entumecimiento, dolor o inflamación de boca, rash cutáneo, cansancio, hemorragias, etc.

DOXORRUBICINA

Denominación

Doxorrubicina (DCI), Adriamicina, Hidroxildaunorrubicina.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Vial liofilizado: Polvo rojo-anaranjado liofilizado con 10 mg o 50 mg de Doxorrubicina (DCI) clorhidrato.

Ampolla con 5 mL (CINa 0,9%) para el vial de 10 mg.

DOXORRUBICINA (Lab. Tedec), FARMIBLASTINA (Lab. Kenfarma).

Vial solución: Solución rojo-anaranjada con Doxorrubicina 10,20 o 50 mg en concentración 2 mg/mL. Excipientes: ácido clorhídrico y suero fisiológico.

DOXORRUBICINA FERRER FARMA, DOXORRUBICINA FUNK, DOXORRUBICINA (Lab. Tedec), FARMIBLASTINA (Lab. Kenfarma).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz (vial liofilizado) y en frigorífico y protegido de la luz (vial solución).

Reconstitución

Reconstituir (si procede) 10 mg con 5 mL SF o API y 50 mg con 25 mL de SF o API.

Concentración resultante: 2 mg/mL.

Estabilidad: 24 h a TA, PL y 48 h en F, PL.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Además de las referenciadas en la tabla, también es compatible con solución ringer-lactato y con API.

Solución	Concentración (mg/mL)	Condic. de conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,04	F, PL	PVC	7 días
	0,1	TA, PL	Vidrio	6 días
	0,5	F, PL	EVA	14 días
	0,5	TA, PL	EVA	7 días
	1,25	F, PL	EVA	28 días
	1,25	TA, PL	EVA	7 días
	2	TA, PL-F, PL 30°C PL	Reservorio Farmacia Deltec	14 días 28 días adicionales
G5%	0,04	F, PL	PVC	7 días
	0,1	TA, PL	Vidrio	28 días
	0,5 y 1,25	F, PL	EVA	28 días
	0,5	TA, PL	EVA	14 días
	1,25	TA, PL	EVA	7 días
GS 3,3%/0,3%	0,1	TA, PL	NE-	28 días

EVA: etilen-vinil-acetato.

Compatibilidad con envases y equipos:

Compatible con polipropileno, polietileno, PVC y cristal. Es más estable en contenedores plásticos (PVC) que en cristal. Doxorubicina se adsorbe en cristal y polietileno, pero no en cristal siliconizado o polipropileno. En la práctica clínica, a concentraciones >500 mcg/mL la absorción es despreciable.

Vías y formas de administración

a) Inyección IV:

Se administra vía IV preferiblemente en una línea de infusión por la que esté pasando ClNa 0,9% o glucosa 5%. La administración en inyección IV debe hacerse disuelto en 10-15 mL de alguna de las soluciones compatibles, en no menos de 3-5 minutos, dependiendo del tamaño de la vena y la dosis. Evitar extravasación.

b) Perfusión IV intermitente:

Diluir en 50-100 mL ClNa 0,9% o G5% (concentración máxima recomendada 5 mg/mL) y administrar en 15-30 min.

c) Perfusión continua:

A través de catéter central.

d) No administrar NUNCA subcutánea, intramuscular, intratecal.

e) Intravesical:

Diluir en 50-100 mL de ClNa 0,9% y retener durante 1-2 horas.

Precauciones en la administración:

No administrar las soluciones que hayan cambiado su color a azul-púrpura. Administrar protegido de la luz. Evitar extravasación. Vesicante. Puede producir flebitis, celulitis severa y necrosis (días o semanas tras la administración). Rubefacción o eritema a lo largo de la vena de administración indican inyección demasiado rápida y pueden dificultar el diagnóstico de extravasación. Antídoto específico DMSO 99%.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

- 60-75 mg/m² IV cada 3 semanas (dosis inferiores en pacientes con reserva medular reducida).
- 15-30 mg/m² IV semanal (20 mg/m²/semana han demostrado menor cardiotoxicidad que 60 mg/m² cada 3 semanas).
- 20 mg/m² IV durante 3 días cada 3 semanas (menor toxicidad cardíaca según autores).
- En combinación: Variable según protocolo 40-60 mg/m² IV cada 3-4 semanas.
- Infusión IV continua: 60-75 mg/m² en infusión continua de 96 horas cada 3-4 semanas.
- Vía intravesical: 50-60 mg en instilación vesical semanal durante 4 semanas. Después, cada 4 semanas hasta 6 ciclos.

b) *En insuficiencia hepática:*

Administrar el 50% de la dosis con bilirrubina entre 1,2-3 mg/dL y el 25% si es >3 mg/dL. En insuficiencia renal no requiere ajuste de dosis: menos del 15% se elimina inalterado por la orina.

c) *Dosis máxima:*

La dosis total acumulada de doxorubicina no debe exceder los 550 mg/m², 450 mg/m² si el paciente ha recibido radioterapia torácica previa o 400 mg/m² para pacientes con terapia cardiotóxica previa o concomitante.

d) *Dosis pediátrica* (especialmente sensibles al desarrollo de toxicidad cardíaca):

Monoterapia 75-90 mg/m² o 30 mg/m²/día durante 3 días, repetidos cada 4 semanas. Terapia combinada: 50-75 mg/m².

Indicaciones

- España: en combinación con otros antineoplásicos está indicada en LLA (excepto LLA de bajo riesgo en niños), LMA, LH y LNH. Osteosarcoma, neuroblastoma, tumor de Wilms, sarcoma de Ewing, sarcoma de tejidos blandos de adultos, carcinoma de mama metastásico, carcinoma gástrico, cáncer microcítico de pulmón y carcinoma de vejiga.
- Otras: cáncer de endometrio, páncreas, hepático, próstata, tiroides, útero, sarcoma de Kaposi, leucemia linfocítica crónica, linfoma del manto, mieloma múltiple.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento. Pacientes con elevada mielosupresión inducida por quimioterapia o radioterapia. No debe ser utilizado en pacientes con factores de riesgo de cardiomiopatía asociada a doxorrubicina (enfermedad cardíaca aterosclerótica, fallo cardíaco congestivo, irradiación de mediastino o pared torácica izquierda después de mastectomía, y edad superior a 70 años). Pacientes que hayan recibido dosis acumulativas máximas de otras antraciclinas (daunorrubicina, epirrubicina).

b) Relativas:

Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide o hepático.

Compatibilidad con otros fármacos:

a) Administración en Y:

- Compatible con: cimetidina, famotidina, filgastrim, fludarabina, leucovorin calcico, morfina, ondansetron, ranitidina.
- Incompatible con: cefepima, furosemida, ganciclovir, piperacilina-tazobactam.

b) Aditivos:

Fármaco testado	Concentración del fármaco testado	Concentración de doxorrubicina (mg/mL)	Solución	Envase	Estabilidad	C/I
Dexametasona fosfato sódico	NE	NE	NE	NE	Precipitación inmediata.	I
Fluorouracilo	0,25	0,01	G5%	NE	Cambio de color a azul-púrpura	I
Vincristina	0,033	1,4	SF, GS 2,5% / 0,45%	Bomba ambulatoria (polietileno-polisiloxano, 30°C) y reservorio implantable (37°C material no especificado)	14 días	C

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir 10-14 días, recuperación 21-28 días). Fundamentalmente con leucopenia, aunque también puede aparecer trombocitopenia y anemia.

- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos en el 80% de los pacientes en las primeras 24 horas, pudiendo llegar a ser muy severos; la administración de dosis bajas semanales o infusión continua disminuyen significativamente las náuseas y vómitos respecto al bolus intermitente. Diarrea, mucositis (estomatitis y esofagitis) 5-10 días después de la administración, con posible aparición de ulceraciones. La mucositis parece ser más frecuente en infusión continua que en la administración en bolus intermitente.
- Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis.
- Crónica: Fallo cardíaco congestivo que no responde a digitálicos. Es dosis dependiente y aparece con frecuencia elevada al sobrepasar a dosis acumulada de 550 mg/m^2 o a dosis totales menores (450 mg/m^2) en tratamiento concomitante con ciclofosfamida, daunorrubicina o radioterapia de la zona mediastínica.
Aguda, subaguda (leve y transitoria): Cambios en ECG, arritmias (sobre todo taquicardia sinusal) en las primeras 24-48 horas de una dosis o ciclo con antraciclinas. Raramente fallo ventricular izquierdo, pericarditis.
- Dermatológicos: Alopecia (al igual que las náuseas y vómitos, menos frecuentes con infusión continua o dosis bajas semanales), ruborización, onicolisis, hiperpigmentación (más frecuentes en niños), eritema con vesículas, descamación y dolor en zonas de la piel previamente expuestas a radiaciones, reacciones de rellamada a la radioterapia.
- Renales: Hiperuricemia (durante el período de lisis celular), coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica). La administración intravesical puede ir acompañada de disuria, aumento de la frecuencia urinaria, espasmos vesicales y hasta cistitis química.
- Locales: Dolor, sensación de quemazón, flebitis.
- Otros: Conjuntivitis y lacrimo, reacciones anafilactoides raras.

Monitorización

Realizar controles periódicos del cuadro hemático, función hepática y cardíaca (ECG).

Una reducción del voltaje del complejo QRS se considera signo de cardiotoxicidad. Se podría disminuir la toxicidad cardíaca administrando dosis más bajas a intervalos semanales o, administrando la dosis en perfusión continua de 24 horas a través de un catéter central. La administración de dexrazosano puede ser efectiva para la prevención de la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina. Como método de detección temprana de la cardiotoxicidad se ha sugerido la medida de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal después de recibir $250\text{-}300 \text{ mg/m}^2$, $350\text{-}400 \text{ mg/m}^2$ en pacientes de riesgo, a los 450 mg/m^2 y antes de cada dosis a continuación. Basado en este protocolo, la administración de doxorubicina debe interrumpirse si FEV disminuye más del 10% o si es $<30\%$.

Control periódico de ácido úrico, en especial si existe historial de gota o litiasis renal: mantener una ingesta suficiente de líquidos (hidratación $>2 \text{ l/día}$), también puede ser de utilidad el alopurinol. En pacientes hospitalizados puede alcalinizarse la orina mediante la administración de bicarbonato sódico IV.

Farmacología

Es un antibiótico antineoplásico del grupo de las antraciclinas, producido por *Streptomyces peucetius* (var. *caesius*). Se han propuesto múltiples mecanismos de acción: (a) se intercala entre las bases del ADN, produciendo cambios topológicos que resultan en la inhibición de la síntesis de ADN, y secundariamente de ARN y proteínas, (b) inhibidor de la topoisomerasa II, que resulta en roturas del ADN, (c) formación de radicales libres hidroxilos, que determinan las rupturas del ADN, efecto alquilante y peroxidación de lípidos celulares (toxicidad cardíaca), (d) unión a fosfolípidos y alteración de la fluidez de membranas celulares, que causan sobreexpresión del receptor del factor epidérmico de crecimiento e inhibición de la transferrina.

Es activa durante todas las fases del ciclo celular, en especial en fase S.

Farmacocinética

- Distribución: se distribuye ampliamente en el organismo. Atraviesa la placenta No atraviesa BHE. Unión a proteínas plasmáticas 79-85%. Volumen de distribución 20-30 l/kg.
- Metabolismo: Es metabolizado en hígado y otros tejidos: metabolitos activos (doxorubicinol) e inactivos.
- Eliminación: Eliminación hepatobiliar en heces (40-50%) y renal (5-12%, sólo el 1% aparece en orina después de 5 días).

Interacciones

TRASTUZUMAB: Se potencia la toxicidad cardíaca.

VERAPAMILLO: Aumentan los niveles plasmáticos, la vida media terminal y el volumen de distribución de doxorubicina.

CICLOSPORINA: Actúa como modificador de la resistencia a doxorubicina (mieloma múltiple). Efecto sinérgico en SNC. Algún estudio ha demostrado aumento de los niveles de doxorubicina, con posible potenciación de su cardiotoxicidad.

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

ANTICONVULSIONANTES: Fenitoina, carbamazepina, valproato: doxorubicina y cisplatino utilizados de forma concomitante con fenitoina IV disminuyen la efectividad de ésta al incrementar su metabolismo. Fenobarbital: puede disminuir la eficacia del citostático, al aumentar su eliminación. También posible con otros inductores enzimáticos (rifampicina).

INHIBIDORES ENZIMÁTICOS (cimetidina): Posible aumento de niveles plasmáticos con aumento de la toxicidad.

CICLOFOSFAMIDA: Aumenta el riesgo de cistitis hemorrágica y la toxicidad cardíaca.

MERCAPTOPURINA: Incremento de la toxicidad hepática.

AMSACRINA: Aumento de la eliminación biliar de amsacrina con disminución importante de sus niveles plasmáticos (demostrado en animales y presumible en humanos)

INTERFERÓN: Interferón y doxorubicina demuestran sinergia antitumoral.

MELFALÁN: Doxorubicina aumenta el transporte y concentración intracelular de melfalán en algunos sistemas experimentales.

ESTREPTOZOCINA: Disminuye el metabolismo de doxorubicina y aumenta su toxicidad.

TAMOXIFENO: Sinergia.

RADIOTERAPIA, OTROS AGENTES CITOTÓXICOS (mitramicina, ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbazina, dactinomicina): Incremento cardiotoxicidad. La mitomicina administrada después de doxorubicina aumenta la incidencia de ICC.

CISPLATINO: Dolor precordial, disnea, alteraciones ECG típicas de isquemia sin traducción enzimática.

DIGITAL: Disminución de los niveles séricos de digoxina. Prevención de la cardiotoxicidad: resultados contradictorios, algún estudio demuestra que el pretratamiento con digoxina la reduce, pero otros no. También para el propanolol.

QUINOLONAS: Disminuye la absorción y el efecto de las quinolonas.

PROGESTERONA: Posible potenciación de la mielotoxicidad de doxorubicina.

WARFARINA: Posible pérdida del control anticoagulante.

ZIDOVUDINA: Aumento de la toxicidad hematológica.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. Tome abundante líquido durante el tratamiento.
3. Notifique al médico si aparece fiebre, dolor de garganta o sangrado.
4. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna. Algunos fármacos pueden ser peligrosos cuando se toman a la vez que se recibe tratamiento con doxorubicina: consulte con su médico. La administración de laxantes puede aumentar el riesgo de aparición de diarreas. Evite tomar alcohol.
5. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
6. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
7. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
8. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
9. Su médico puede querer controlar su corazón mientras recibe el tratamiento y después de terminarlo, asegúrese de cumplir con las revisiones.

10. Si planean tener un hijo: Se debe evitar el embarazo si usted o su pareja están siendo tratados con doxorrubicina. Utilice dos formas de control durante el tratamiento. Es muy importante, sea usted mujer u hombre.
11. Está contraindicada la lactancia.
12. Es normal que este fármaco tiña la orina de rojo durante 1 ó 2 días después del tratamiento. Puede ser aconsejable que proteja su ropa de posibles manchas.
13. Protéjase del sol durante el tratamiento.
14. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 6 días después de la administración del fármaco y a las heces durante 7 días.

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL (formulación pegilada)

Denominación

Doxorrubicina clorhidrato liposomal, doxorubicina liposomal encapsulada, Adriamicina liposomal, S-DOX, LED.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Vial suspensión: Suspensión rojo-anaranjada translúcida con doxorubicina clorhidrato 20 mg en 10 mL, a concentración 2 mg/mL (concentrado para infusión).

Excipientes: α -(2[1,2-distearoil-*sn*-glicero(3)fosfooxi]etilcarbamoil)- ω -metoxipoli (oxietilen)-40, sal sódica (MPEG-DSPE), fosfatidilcolina de soja totalmente hidrogenada (HSPC), colesterol NF, sulfato de amonio ACS, sacarosa Ph Eur, histidina Ph Eur, agua para inyección Ph Eur, ácido clorhídrico P Eur, e hidróxido de sodio Ph Eur.

CAELYX (Lab Schering-Plough.).

Caelyx[®] en formulación liposomal, es doxorubicina clorhidrato encapsulado en liposomas con metoxipolietilenglicol (MPEG) unidos a su superficie (pegilación).

Almacenamiento

Conservar en frigorífico y protegido de la luz.

Reconstitución

No procede.

Estabilidad de las soluciones diluidas:

Incompatible con SF y soluciones alcohólicas.

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	5	F, PL	Plástico, vidrio	24 horas

Compatibilidad con envases y equipos

Compatible con plástico y cristal.

Vías y formas de administración

a) Perfusión IV intermitente: Diluir dosis <90 mg en 250 mL G5% y dosis superiores en 500 mL de G5%; administrar en 30-60 min.

Precauciones en la administración

Irritante. La formulación liposomal parece reducir el potencial lesivo frente a la doxorubicina convencional. Administrar protegido de la luz, no utilizar filtros en la línea de infusión. Se recomienda 1 mg/min como velocidad de inicio para prevenir las reacciones asociadas a la infusión. Extravasación: Aplicar hielo en la zona 30-60 min.

Dosificaciones

a) Habituales:

- Sarcoma de Kaposi: 20 mg/m² IV cada 3 semanas, durante 2-3 meses y continuando según toxicidad. Otras pautas: 20 mg/m² IV cada 2-3 semanas (evitar intervalos <10 días), durante 2-3 meses y continuando según necesidad.
- Cáncer de ovario en segunda línea (pacientes resistentes a platino): 50 mg/m² IV cada 4 semanas, continuando según respuesta y toxicidad.

b) En insuficiencia hepática:

Al igual que con doxorubicina, administrar el 50% de la dosis si bilirrubina entre 1,2-3 mg/dL y el 25% si bilirrubina >3 mg/dL. En insuficiencia renal no requiere ajuste.

c) Dosis máxima:

La dosis máxima recomendada es 90 mg/m². Debe evaluarse la función ventricular izquierda antes de la administración de cada nueva dosis a partir de una dosis acumulada de 450 mg/m².

d) Dosis pediátrica:

Información no disponible en la bibliografía consultada.

Indicaciones

- España: Sarcoma de Kaposi (SK) asociado con SIDA en pacientes con recuentos bajos de CD4 (<200 linfocitos CD4/mm³) y enfermedad extensiva mucocutánea o visceral. Cáncer de ovario como segunda línea, en pacientes resistentes a platino.
- Otras: Cáncer de cabeza y cuello, renal, pulmón no microcítico.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento. Pacientes con elevada mielosupresión inducida por quimioterapia o radioterapia. No debe ser utilizado en pacientes con factores de riesgo de cardiomiopatía asociada a doxorubicina (enfermedad cardíaca aterosclerótica, fallo cardíaco congestivo, irradiación de mediastino o pared torácica izquierda después de mastectomía, y edad superior a 70 años). Pacientes que hayan recibido dosis acumulativas máximas de otras antraciclinas (daunorrubicina, epirrubicina).

b) Relativas:

Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide o hepático.

Compatibilidad con otros fármacos:

No debe mezclarse con otros medicamentos. Los agentes bacteriostáticos como el alcohol bencílico pueden causar precipitación.

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir 10-14 días, recuperación 21-28 días). Se manifiesta fundamentalmente con leucopenia, aunque también puede aparecer trombocitopenia y anemia.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos leves. Mucositis (estomatitis y faringitis). Puede ser limitante para dosis altas $>60 \text{ mg/m}^2$.
- Cardiotoxicidad: toxicidad limitante de la dosis. Ver doxorubicina.
- Dermatológicos: Alopecia frecuente y moderada (puede ser total para dosis $>60 \text{ mg/m}^2$); pigmentación y manchas reversibles, eritrodisestesia palmar-plantar (eritema, descamación, ulceración en manos, pies y zonas sobre las que se ejerce presión o fricción) que también es dosis-limitante y se observa generalmente después de >6 semanas de tratamiento; ruborización de cara y torso.
- Renales: hiperuricemia (durante el período de lisis celular), coloración roja de la orina durante 1-2 días.
- Relacionados con la infusión: Dolor de espalda, hipotensión, edema facial, sofocos, sensación de ahogo.
- Otros: Reacciones anafilactoides raras, infertilidad, astenia, hepatotoxicidad.

Monitorización

Realizar controles periódicos del cuadro hemático, función hepática y cardíaca (ECG). Una reducción del voltaje del complejo QRS se considera signo de cardiotoxicidad.

La toxicidad hematológica, el síndrome mano-pie y la estomatitis requieren ajustes de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión: Se producen a los 3-25 min del inicio de la infusión, cuando la velocidad excede de 1 mg/min. Se debe detener la infusión, desapareciendo los síntomas con el tiempo.

Premedicación: Corticoides y antihistamínico.

Náuseas y vómitos: Premedicar con corticoides, no suele ser necesaria una profilaxis antiemética adicional.

Síndrome palmar-plantar: Reversible al interrumpir el tratamiento. Una reducción de la dosis a 10 mg/m^2 asociada al empleo de piridoxina 100 mg 3 veces/día durante una semana, seguido de 50 mg 3 veces/día permite continuar el tratamiento.

Control periódico de ácido úrico, en especial si existe historial de gota o litiasis renal: mantener una ingesta suficiente de líquidos (hidratación $>2 \text{ l/día}$), también puede ser de utilidad el alopurinol.

En pacientes hospitalizados puede alcalinizarse la orina mediante la administración de bicarbonato sódico IV.

Farmacología

Doxorrubicina liposomal ha demostrado una buena penetración en tejido tumoral, lo que se atribuye a su pequeño tamaño y su prolongado tiempo de circulación. El mecanismo de captación tumoral parece relacionarse con el aumento de permeabilidad de la vasculatura tumoral. Una vez libre dentro de la célula (mecanismo preciso no esclarecido), la doxorubicina actúa intercalándose en la cadena de ADN e interactuando con la topoisomerasa II, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

Farmacocinética

- Distribución: Tras la administración de 20 mg/m² IV en 30 min. se alcanza un pico plasmático, es de 8 mcg/mL. Volumen de distribución 2.72 L/m², limitándose fundamentalmente al volumen del fluido vascular. No atraviesa BHE.

- Metabolismo: Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (doxorubicinol) e inactivos.

- Eliminación: El bajo aclaramiento de doxorubicina en sangre depende del portador liposomal (0,04 l/h/m²), siendo su semivida de eliminación (45-55 h) superior a la de la doxorubicina libre. La eliminación no está influenciada por la función renal. El 5% de la dosis se excreta en la orina como doxorubicina, doxorubicinol u otros metabolitos.

Interacciones

No hay estudios específicos, pero se recomienda tener en cuenta las interacciones de doxorubicina (ver doxorubicina).

Información al paciente

1. Medicamento utilizado para el tratamiento del sarcoma de Kaposi y para el cáncer de ovario.
2. Tome abundante líquido durante el tratamiento.
3. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna. Algunos fármacos pueden ser peligrosos cuando se toman a la vez que se recibe tratamiento con doxorubicina liposomal: consulte con su médico. La administración de laxantes puede aumentar el riesgo de aparición de diarreas. Evite tomar alcohol.
4. Administración IV: Si tiene dolor de espalda, de cabeza, sofocos, rubor en la cara o hinchazón en el área de inyección, comuníquesele inmediatamente a la enfermera.
5. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
6. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.

7. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
8. Este fármaco puede producir síndrome mano-pie (descamación, enrojecimiento, úlceras). Para prevenirlo: ponga a remojar las manos y/o pies en recipientes de agua fría cuando sea posible, manténgalos descubiertos (sin guantes o calcetines), permanezca en lugares frescos, tome baños de agua fría y evite la exposición al agua muy caliente, evite también el ejercicio enérgico que puede dañar los pies (jogging) y el calzado estrecho o zapatos de tacones altos. Su médico puede recetarle vitamina B6 si aparecen los primeros signos de enrojecimiento u hormigueo.
9. Su médico puede querer controlar su sangre mientras recibe el tratamiento, asegúrese de cumplir con las revisiones.
10. Si planean tener un hijo: Se debe evitar el embarazo si usted o su pareja están siendo tratados con doxorrubicina liposomal. Utilice dos formas de control durante el tratamiento. Es muy importante, sea usted mujer u hombre.
11. Está contraindicada la lactancia.
12. Es normal que este fármaco tiña la orina de rojo durante 1 ó 2 días después del tratamiento. Puede ser aconsejable que proteja su ropa de posibles manchas.
13. Protéjase del sol durante el tratamiento.
14. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 6 días después de la administración del fármaco y a las heces durante 7 días

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL

(formulación de fosfatidilcolina de huevo y colesterol)

Denominación

Complejo de citrato de doxorubicina encapsulado en liposomas. Doxorubicina clorhidrato liposomal.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Polvo y premezclas para concentrado para dispersión liposómica en perfusión. Cada envase presenta 3 viales:

Myocet[®] doxorubicina HC1: Vial con 50 mg de polvo liofilizado color rojo de doxorubicina HC1.

Myocet[®] liposomas: Vial con 1,9 mL de liposomas en solución homogénea y opaca de color blanco a blanquecino.

Myocet[®] tampón: Vial con 3 mL de tampón en solución incolora transparente.

MYOCET[®] (Lab. Élan Farma, S.A.U.)

Myocet[®] presenta distinta composición liposómica que Caelyx[®] (formulación pegilada):

Formulación liposomas	Doxorubicina/ Lípidos (peso/peso)	Tamaño liposomas
HSPC/colesterol/MPEG-DSPE (proporción molar 55/40/5) CAELYX [®]	0,4/1,0	<100 nm
EPC/colesterol (proporción molar 55/45) MYOCET [®]	0,27/1,0	180 nm

DSPE=diestearoil fosfatidiletanolamina; EPC=fosfatidilcolina de huevo; HSPC=fosfatidilcolina de soja hidrogenada; MPEG=metoxipolietilenglicol.

La diferencia más significativa radica en las alteraciones que causan los liposomas en la rapidez de eliminación de doxorubicina del plasma. Myocet[®] libera más de la mitad de su doxorubicina asociada en el plazo de 1 hora tras la administración intravenosa, y más del 90% de su contenido atrapado en 24 h. En cambio, Caelyx[®] libera menos del 10% de su doxorubicina encapsulada a las 24 h de la administración intravenosa. Además presenta un mayor aporte del fármaco a zonas de crecimiento tumoral en comparación con Myocet[®].

Ambas formulaciones aumentan el aporte en la localización de la enfermedad en comparación con las dosis equivalentes de doxorubicina libre.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico.

Reconstitución

Debe reconstituirse y posteriormente diluirse antes de la administración.

Se debe seguir una técnica aséptica ya que no contiene conservantes.

Paso 1. Instalación.

- El laboratorio fabricante indica dos métodos de calentamiento distintos: un calentador Techne DB-3 Dri Block a 75-76°C o un baño de agua a 58°C (55-60°C). La temperatura debe comprobarse en los termómetros de control correspondientes a cada sistema.

Paso 2. Reconstitución de la doxorubicina HCl.

- Inyectar 20 mL de cloruro sódico para inyección (0,9%) sin conservantes en cada vial de Myocet[®], doxorubicina HCl que se vaya a preparar.
- Agitar bien con el envase hacia abajo para asegurar la disolución de la doxorubicina.

Paso 3. Calentamiento de la doxorubicina HCl.

- Calentar el vial Myocet[®], doxorubicina HCl reconstituido durante 10 minutos (no pasar de los 15 min).
- Mientras se calienta, seguir con el paso 4.

Paso 4. Ajuste del pH de los liposomas.

- Extraer 1,9 mL de Myocet[®] liposomas e inyectarlos en el vial de Myocet[®] tampón para ajustar el pH de los liposomas. La presión acumulada puede requerir escape de aire.
- Agitar bien.

Paso 5. Añadir los liposomas con pH ajustado a la doxorubicina.

- Extraer con jeringuilla el contenido del vial con liposomas con pH ajustado del vial de Myocet[®] tampón.
- Sacar el vial de Myocet[®] doxorubicina HCl reconstituido del baño de agua o calentador y agitar con vigor.
- Inmediatamente (en 2 min) inyectar los liposomas con el pH ajustado en el vial de Myocet[®], doxorubicina HCl reconstituido y calentado. Agitar vigorosamente.
- Esperar un mínimo de 10 minutos antes de usar, conservándolo a temperatura ambiente.

Concentración resultante: 2 mg/mL. (50 mg de doxorubicina HCl en 25 mL de dispersión liposómica).

Estabilidad: 8 horas a temperatura ambiente y 5 días en frigorífico. El laboratorio fabricante indica que desde el punto de vista microbiológico, el producto debería ser utilizado de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente los tiempos y las condiciones de conservación no deberían ser superiores a las 24 horas entre 2-8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%, SF	0,4-1,2	F	NE	24 horas

Compatibilidad con envases y equipos

No hay información sobre incompatibilidades específicas con materiales en la ficha técnica del medicamento.

Vías y formas de administración

- Perfusión intravenosa durante un período de 1 hora.
- No debe administrarse por vía subcutánea, intramuscular o en inyección de bolo.

Precauciones en la administración

Irritante. Extravasación: Aplicar hielo en la zona durante 30 min. Están descritas reacciones agudas (sofocos, disnea fiebre, hinchazón facial, dolor de espalda, escalofríos, opresión en el pecho y garganta y/o hipotensión) relacionadas con las perfusiones liposómicas si se realizan de forma rápida. Se pueden evitar perfundiendo en al menos 1 hora.

Dosificaciones

a) Habituales:

60 a 75 mg/m² cada tres semanas vía IV en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m²).

b) En insuficiencia hepática:

La reducción de dosis se basa en las recomendaciones sobre la dosificación para la doxorubicina convencional: administrar el 50% de la dosis si bilirrubina entre 1, 2-3 mg/dL y el 25% si bilirrubina > 3 mg/dL. Insuficiencia renal: no es necesaria la modificación de la dosis.

c) Dosis máxima:

La mediana de dosis acumulativa alcanzada antes del primer episodio de cardiotoxicidad varía según los estudios: 785 mg/m² para Myocet[®] en monoterapia (75 mg/m²), >1260 mg/m² (hasta 2220 mg/m²) para Myocet[®] (60 mg/m²) en combinación con ciclofosfamida y 962 mg/m² para la misma dosis en combinación con ciclofosfamida y fluorouracilo.

d) Dosis pediátrica:

No se ha establecido su seguridad y eficacia en menores de 18 años

Indicaciones

España: Carcinoma de mama metastásico en las mujeres, en primera línea, en combinación con ciclofosfamida.

Otras: Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al principio activo, a las premezclas o a alguno de los componentes.

b) Relativas:

Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide, o hepático.

Compatibilidad con otros fármacos

No debe mezclarse con otros medicamentos. Incompatible con agentes oxidantes fuertes.

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. La neutropenia aparece en casi la totalidad de los pacientes tratados, alcanzando grado 3/4. También son frecuentes anemia, trombocitopenia, fiebre neutropénica e infección. Menos frecuentes: púrpura, linfopenia.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos frecuentes, diarrea. La incidencia de mucositis (estomatitis y faringitis) es menor que con la formulación pegilada. Menos frecuentes: estreñimiento, úlcera gástrica, aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina sérica, ictericia.
- Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. Los ensayos clínicos han demostrado una reducción estadísticamente significativa de los episodios cardíacos respecto a la misma dosis de doxorubicina convencional. En la mayoría de los estudios la toxicidad cardíaca se define por la reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) o la aparición de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). La ICC debida a la miocardiopatía puede aparecer de forma brusca, incluso una vez suspendida la terapia. Transitoriamente pueden aparecer además cambios en el ECG como arritmias cardíacas, aplanamiento o inversión de la onda T, depresión del segmento ST, que no se consideran indicaciones obligatorias de interrupción del tratamiento. Menos frecuentes: dolor de pecho, hipotensión, efusión pericárdica.
- Dermatológicos: Alopecia frecuente y pronunciada (comparable a doxorubicina convencional). Es de destacar la ausencia de la eritrodisestesia palmar-plantar típica de la formulación pegilada. Menos frecuentes: problemas de las uñas, reacción en el lugar de la inyección, infección en el lugar de la inyección, prurito, foliculitis, herpes zoster.
- Urogenitales: Oliguria, cistitis hemorrágica.
- Relacionados con la infusión: Dolor de espalda, hipotensión, edema facial, sofocos, sensación de ahogo. Se relacionan con la infusión rápida.
- Metabólicas/Nutritivas: Hipocaliemia, hiperglucemia.
- Músculo-esqueléticas: Dolor de espalda, debilidad muscular, mialgia.
- Respiratorias: Disnea, faringitis, epistaxis, neumonitis, hemoptisis.
- Sistema nervioso: Postura anormal, disfonía.
- Psiquiátricas: Anorexia, insomnio, agitación, somnolencia.

- Otras: Generales: Típicamente fatiga, malestar, astenia y pirexia tardía (asociada a escalofríos) frecuentes. Otros: fiebre, rigidez, sofocos, dolor, cefalea, mareos, deshidratación, pérdida de peso, sepsis.

Monitorización

Realizar controles periódicos del cuadro hemático, función hepática y cardíaca.

Se recomienda monitorización rutinaria con ECG. El riesgo de cardiotoxicidad de las antraciclinas aumenta con la dosis acumulativa y es más alto en las personas con una historia de miocardiopatía o irradiación mediastínica o enfermedad cardíaca ya existente. El laboratorio fabricante señala que no se tiene experiencia con este medicamento en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular. Por ello recomienda precaución en pacientes con disfunción cardíaca, y la dosis total deberá tener en cuenta asimismo las terapias anteriores o concomitantes con otras sustancias cardiotóxicas, tales como antraciclinas y antraquinonas.

Antes de iniciar la terapia y durante la misma, se debe medir la LVEF (ecocardiografía o ventriculografía (MUGA)). La evaluación de la función ventricular izquierda se considera obligatoria antes de cada administración adicional de Myocet[®] una vez que el paciente exceda la dosis acumulada de antraciclina de 550 mg/m² durante su vida o siempre que se sospeche una miocardiopatía. Si la fracción de eyección ventricular izquierda ha disminuido considerablemente desde la línea basal deberá evaluarse cuidadosamente el beneficio de continuar la terapia frente al riesgo de producir una lesión cardíaca irreversible. En estos casos, debe considerarse la biopsia endomiocárdica, por ser la prueba más definitiva para la lesión miocárdica.

La toxicidad hematológica requiere ajustes de la dosis. No debe administrarse a personas con recuentos de neutrófilos absolutos < 1.500 células/mL o de plaquetas <100.000/mL antes del siguiente ciclo. Si la mielotoxicidad retrasa el tratamiento en más de 35 días después de la primera dosis del ciclo anterior, habrá que suspender el tratamiento.

Farmacología

Debido a su tamaño los liposomas son incapaces de atravesar capilares continuos, pero pueden penetrar en el tumor a través de la vasculatura dañada. Los liposomas son capaces de alejar a doxorubicina de los lugares donde existen uniones capilares estrechas, como el músculo cardíaco y el tracto intestinal, y se distribuyen preferentemente en tejidos ricos en células reticuloendoteliales fagocíticas (hígado y bazo). La liberación lenta del fármaco evita las altas concentraciones máximas post-dosis. Una vez dentro de la célula, la doxorubicina actúa intercalándose en la cadena de ADN e interactuando con la topoisomerasa II, lo que conduce a la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

Farmacocinética

-Distribución: Tras la administración, se produce la liberación de un promedio del 20% de la doxorubicina encapsulada desde el liposoma al plasma en el plazo de una a dos horas desde la infusión. Volumen de distribución 56,6 l ± 61,5 l. En estudios farmacocinéticos en humanos, se observaron niveles detectables de doxorubicina en los tumores cerebrales y en el líquido cefalorraquídeo a las 24 h de la administración.

- Metabolismo: Es metabolizado en hígado vía aldo-ceto-reductasa. El principal metabolito circulante es el doxorubicinol, cuyos niveles pico son inferiores y aparecen más tarde que con doxorubicina convencional.

- Eliminación: Aclaramiento total de doxorubicina $5,1 \pm 4,8$ l/h. Se elimina principalmente por excreción biliar, con aproximadamente el 40% de la dosis recuperada en bilis y heces. La eliminación urinaria es baja, con valores del 15% de la dosis recuperada en seis días. La eliminación plasmática es multifásica con valores de semivida terminal media de 30 horas.

Interacciones

No hay estudios específicos, pero se recomienda tener en cuenta las interacciones de doxorubicina (ver doxorubicina). La terapia concomitante con otros fármacos liposómicos o en forma de complejos con lípidos o emulsiones grasas intravenosas puede cambiar el perfil farmacocinético de Myocer[®].

Información al paciente

1. Medicamento utilizado para el tratamiento del cáncer de mama.
2. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna. Algunos fármacos pueden ser peligrosos cuando se toman a la vez que se recibe tratamiento con doxorubicina liposomal: Consulte con su médico. La administración de laxantes puede aumentar el riesgo de aparición de diarreas. Evite tomar alcohol.
3. Administración IV: Si tiene dolor de espalda, de cabeza, sofocos, rubor en la cara o hinchazón en el área de inyección, comuníquesele inmediatamente a la enfermera.
4. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
5. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
6. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
7. Su médico puede querer controlar su sangre mientras recibe el tratamiento, asegúrese de cumplir con las revisiones.
8. Este medicamento puede producir mareos, por lo que puede afectar a la capacidad de conducir.
9. Si planean tener un hijo: Se debe evitar el embarazo si usted o su pareja están siendo tratados con doxorubicina liposomal, hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento. Utilice dos formas de control durante el tratamiento. Es muy importante, sea usted mujer u hombre.
10. Está contraindicada a la lactancia.
11. Protéjase del sol durante el tratamiento.
12. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 6 días después de la administración del fármaco y a las heces durante 7 días.

EDRECOLOMAB

Denominación

Edrecolomab (DCI), 17-1A, CO 17-1A, Mab 17-1A, MoAb 17-1A, anticuerpo monoclonal 17-1A, anticuerpo monoclonal CO17-1A.

Clasificación

Anticuerpo monoclonal. No comercializado en España.

Presentación

PANOREX. Viales 100 mg/10mL. Concentración 10mg/mL. Laboratorio Glaxo Wellcome.

Almacenamiento

Frigorífico. Estabilidad 2 años.

Reconstitución

Los viales vienen disueltos en 100 mg/ 10mL (concentración 10 mg/mL).

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración	Conservación	Envase	Estabilidad
SF	_____	TA, F	Vidrio, PE	24 h

Compatibilidad con envases y equipos

Se recomienda utilizar envases de vidrio o envases sin emolientes del tipo DHEP [di-(2-etihexil)-ftalato]. Se ha observado que es incompatible con envases de cloruro de polivinilo.

Vía de administración

Perfusión intermitente: Diluir la dosis correspondiente en 250 mL de SF (filtrar con filtros de 0,22 micras).

Administrar en perfusión IV de 30 min a 2h.

Precauciones en la administración

No administrar en menos de 30 minutos.

El volumen de diluyente recomendado es de 250 mL, independientemente de la dosis (100mg o 250 mg).

Se recomienda filtrar la solución con filtros de 0,22 micras previamente a su dilución con SF.

Dosificación

a) Habitual:

Primera dosis: 500 mg en las primeras 6 semanas tras resección quirúrgica (se recomienda en las 2 primeras semanas). Seguido de 4 dosis de 100 mg en intervalos de 4 semanas

Dosis máxima: Información no disponible.

b) Especiales:

IH: Información no disponible.

IR: Información no disponible.

c) Pediatría:

La eficacia y seguridad del fármaco no está probada en este grupo poblacional.

d) Dosis máxima:

Información no disponible.

Indicaciones

Indicación principal: Cáncer colorrectal estadio III (C de Dukes) tras resección quirúrgica.

Otras indicaciones: Carcinoma pancreático.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Pacientes con hipersensibilidad al fármaco.

b) Relativas:

Inmunodeficiencia severa. Infecciones severas.

En pacientes con alteraciones cardíacas y pulmonares. Pacientes con insuficiencia hepática y renal. No se dispone de información sobre el efecto de este fármaco en el feto ni su paso a leche materna.

Compatibilidad con otros fármacos

No se recomienda administrar el edrecolomab junto con ningún otro fármaco en la misma mezcla intravenosa.

Incompatible con soluciones hipotónicas o con soluciones con pH >5.0 (ej: agua destilada y glucosa 5%), ya que puede producir la precipitación proteica.

Efectos adversos

- Cardiovasculares: Taquicardia, hipotensión (8%), edema (<8%).
- Sistema Nervioso Central: Dolor de cabeza (<8%), fatiga, temblor.
- Endocrino/metabólico: Fiebre (28%).
- Gastrointestinal: Dolor abdominal (7-13%), diarrea (14%), náuseas(8%), vómitos (7%), flatulencia (1%), alteraciones digestivas (81%).
- Oftálmicas: Cromatopsia (infrecuente).
- Sistema respiratorio: Disnea y broncoespasmo (<8%).
- Dermatológico: Ruborización, rash cutáneo, prurito, urticaria y alopecia (todas <8%).

- Músculo esquelético: Dolor de espalda.
- Otros: Reacciones anafilácticas (<5%).

Monitorización de la toxicidad

Análíticas sanguíneas y bioquímicas rutinarias.

Farmacología

Anticuerpo monoclonal 17-1A. Reconoce el antígeno de superficie CO 17-1 que se expresa tanto en células tumorales como no tumorales.

Farmacocinética

Cinética monocompartimental.

Concentración máxima (C_{max}): 100 - 156 mg/l. AUC: 2454 - 4975 mg/L.h.

Aclaramiento plasmático: 0,21 l/h.

Vd 5.1 l. Distribución principalmente en plasma y muy escasamente a nivel intersticial t_{1/2}:19,8h. (datos obtenidos tras con una dosis de 500 mg).

Interacciones

No se han definido todavía interacciones específicas del edrecolomab con otros fármacos.

Información al paciente

1. No tomar este fármaco en caso de hipersensibilidad al mismo.
2. No vacunarse mientras dure el tratamiento ya que puede disminuir las defensas inmunológicas.
3. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
4. Contraindicado en pacientes con alteraciones cardiovasculares y pulmonares. La administración con antraciclinas o ciclofosfamida pueden potenciar esta toxicidad.
5. Puede ocasionar daños al feto, por lo que se recomienda no que darse embarazada durante el tratamiento y al menos tres meses una vez finalizado este.
6. No administrar en menos de 30 minutos.

EPIRRUBICINA

Denominación

Epirrubicina (DCI), 4-epi-doxorrubicina, pidorrubicina. epiDX.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Vial liofilizado: polvo rojo-anaranjado liofilizado con 10, 50 ó 150 mg, de Epirrubicina (DCI) clorhidrato.

Vial solución: solución rojo-anaranjada con 10, 50 ó 200 mg de Epirrubicina en concentración 2 mg/mL.

FARMORUBICINA (Lab. Kenfarma).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz (vial liofilizado) y en frigorífico protegido de la luz (vial solución).

Reconstitución

Reconstituir (si procede) 10,50 y 150 mg con 5,25 y 75 mL SF o API respectivamente.

Concentración resultante: 2 mg/mL.

Estabilidad: 24 h a TA, PL y 14 días en F, PL.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Además de las referenciadas en la tabla, también es compatible con solución ringer-lactato. Se recomienda proteger de la luz cuando la concentración es <0,1 mg/mL.

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,1	F, PL	NE	28 días
SF	0,1	F, PL ó TA, PL	PVC	43 días
	0,05	F, PL	PVC, vidrio, polietileno de alta densidad	25 días
	0,04	F, PL	PVC	7 días

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,1	F, PL	NE	28 días
	0,1	F, PL ó TA, PL	PVC	43 días
	0,05	F, PL	PVC, vidrio, polietileno de alta densidad	30 días
	0,04	F, PL	PVC	7 días
GS 3,3%/0,3%	0,1	TA, PL	NE	28 días

Compatibilidad con envases y equipos

Compatible con polibutadieno, polietileno, polipropileno, PVC y cristal. Epirubicina se absorbe en PVC, cristal y polietileno, pero no en el cristal siliconizado ni en polipropileno. En la práctica clínica, a concentraciones >500 mcg/mL la absorción es despreciable.

Vías y formas de administración

- Inyección IV: Se administra vía IV preferiblemente en una línea de infusión por la que esté pasando SF o glucosa 5%. La administración en inyección IV debe hacerse disuelto en 10-15 mL de alguna de las soluciones compatibles, en no menos de 3-5 minutos. Evitar extravasación.
- Perfusión IV intermitente: Diluir en 100 mL SF o G5% y administrar en 30 min.
- No administrar NUNCA subcutánea, intramuscular, intratecal.

Precauciones en la administración

No administrar las soluciones que hayan cambiado de color. Administrar protegido de la luz. Evitar extravasación. Vesicante.

Puede producir flebitis, celulitis severa y necrosis (días o semanas tras la administración). Puede aparecer eritema a lo largo de la vena de administración que dificulta el diagnóstico de extravasación. Antídoto específico DMSO 99%. Vía intravesical: el laboratorio fabricante recomienda instilar la solución a través de un catéter, dejar actuar 1 hora y vaciar la vejiga. Se debe rotar la pelvis del paciente durante la instilación para asegurar un amplio contacto de la solución con la mucosa vesical.

Dosificaciones

a) Habituales:

- 60-90 mg/m²/día IV, cada 3 semanas, que puede fraccionarse en 2-3 administraciones en días sucesivos.
- 120 mg/m²/día IV cada 3 semanas, o 45 mg/m²/día durante 3 días, cada 3 semanas, en cáncer microcítico de pulmón.
- Vía intravesical: 8 instilaciones semanales de 50-80 mg para carcinoma urotelial de vejiga, reduciendo la dosis a 30 mg si aparece toxicidad vesical. Como profilaxis de recurrencias, después

de RTU de tumores superficiales, 4 administraciones semanales de 50 mg, seguidas de 11 instilaciones mensuales de la misma dosis.

b) En insuficiencia hepática:

Administrar el 50% dosis si bilirrubina entre 1, 2-3 mg/dl y el 25% si bilirrubina >3 mg/dl. En insuficiencia renal severa (creatinina >5 mg/dl) debe reducirse la dosis.

c) Dosis máxima:

La dosis total acumulada de epirrubicina no debe exceder los 900-1000 mg/m² en pacientes con función cardíaca normal, 650 mg/m² si el paciente recibe radioterapia u otras antraciclinas, antracenedionas o ciclofosfamida de forma concomitante.

d) Dosis pediátrica:

Aunque existen algunos estudios en LANL en niños, el laboratorio fabricante no recomienda su uso por no estar claramente establecidas su seguridad y eficacia.

Indicaciones

- España: carcinoma de mama, linfomas malignos, sarcoma de partes blandas, carcinoma gástrico, de páncreas, de cabeza y cuello, de pulmón, de ovario, LLA, tumores vesicales superficiales (Ta/TI y carcinoma in situ) y profilaxis de la recaída de tumores vesicales superficiales con resección transuretral completa.
- Otras: Mieloma múltiple. Cáncer de próstata.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento o a doxorubicina. Pacientes con elevada mielosupresión inducida por quimioterapia o radioterapia. No debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia cardíaca, que hayan recibido altas dosis de otras antraciclinas y pacientes con hiperbilirrubinemia.

b) Relativas:

Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con riesgo de presentar cardiopatías, trastorno mieloide, o hepático.

Compatibilidad con otros fármacos

En soluciones de pH alcalino puede producirse hidrólisis de epirrubicina. Es incompatible con heparina sódica. No se recomienda mezclar con otros fármacos.

Fármaco testado	Concentración del fármaco testado (mg/mL)	Concentración de epirubicina (mg/mL)	Solución	Conserv.	Envase	Estabilidad	C/I
Fluorouracilo	50	5 y 10	SF	NE	NE	Precipitado en horas	I
Ifosfamida	50	1	SF	F, TA	NE	No pérdidas de ambos en 28 días	C
Ifosfamida con Mesna	50 40	1	SF	F, TA	NE	50% pérdidas epirubicina HPLC en 7 días. No pérdidas de los otros fármacos en 7 días	I

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad limitante de dosis. Depresión medular dosis dependiente (nadir 8-14 días, recuperación 25 días). Se manifiesta fundamentalmente con leucopenia y anemia.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos (menos frecuentes que con doxorubicina, 53%). Diarrea. Mucositis (estomatitis y esofagitis 5-10 días tras la administración, previas a úlcera bucal); úlcera y necrosis de colon.
- Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. Crónica: fallo cardíaco congestivo que puede no responder al tratamiento convencional, apareciendo incluso varias semanas después de interrumpir el tratamiento. Es dosis dependiente y aparece con frecuencia elevada al sobrepasar a dosis acumulada de 900-1000 mg/m² o a dosis totales menores en tratamiento concomitante con otros fármacos cardiotoxicos o radioterapia torácica, o pacientes con IAM; aguda: insuficiencia ventricular izquierda limitante de la dosis, arritmias.
- Dermatológicos: Alopecia (también menos frecuente que con doxorubicina) a los 10 días de inicio del tratamiento y que revierte al suspenderlo, ruborización, sofocos si a inyección es demasiado rápida; onicolisis, hiperpigmentación de uñas y pliegues.
- Renales: Hiperuricemia como resultado de lisis tumoral rápida, con coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica).
- Locales: Dolor, sensación de quemazón, flebitis.

Monitorización

Realizar controles periódicos del cuadro hemático, función hepática y cardíaca (esta última mediante técnicas no invasivas como ECG, ecocardiografía y, en caso necesario, medición de la fracción de eyección mediante angiografía con radionucléidos).

Farmacología

Es un antibiótico antineoplásico del grupo de las antraciclinas, derivado de doxorubicina. El mecanismo de acción es similar al de doxorubicina, aunque epirubicina tiene un índice terapéutico más favorable con menor toxicidad cardíaca y hematológica a dosis equimolares. Como doxorubicina, interfiere en la síntesis y función del DNA a través de su acción sobre la topoisomerasa II, y es activa en especial durante la fase S del ciclo celular.

Farmacocinética

- Distribución: Se distribuye ampliamente en el organismo (hígado, riñón, bazo, intestino delgado). Unión a proteínas 77%. Volumen de distribución 23 L/kg tras una dosis de 120 mg/m².
- Metabolismo: Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (epirubicinol) e inactivos (glucuronidos).
- Eliminación: Eliminación hepatobiliar mayoritaria (40%) y eliminación renal (20-27% aparece en orina después de 4 días). Vida media terminal 30-38 horas (menor que doxorubicina).

Interacciones

Deben tenerse en cuenta las descritas para doxorubicina.

TRASTUZUMAB: Se potencia la toxicidad cardíaca.

VERAPAMILLO: Disminución de AUC y vida media de epirubicina en un estudio, en otro no se demostró alteración.

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

CIMETIDINA: Posible aumento de niveles plasmáticos con aumento de la toxicidad.

PACLITAXEL: Aumento de la toxicidad de epirubicina (hematológica y cardíaca)

QUININA: Disminuye AUC de epirubicina.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. Tome abundante líquido durante el tratamiento.
3. Notifique al médico si aparece fiebre, dolor de garganta o sangrado.
4. Comunique a su médico los fármacos que está tomando, sobre todo si se trata de cimetidina o fármacos para el corazón. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
5. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquelo inmediatamente a la enfermera.
6. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
7. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.

8. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
9. Su médico puede querer controlar su corazón mientras recibe el tratamiento y después de terminarlo, asegúrese de cumplir con las revisiones.
10. Si planea tener un hijo: se debe evitar el embarazo si está siendo tratado con epirrubicina.
11. Está contraindicada la lactancia.
12. Es normal que este fármaco tiña la orina de rojo durante 1 o 2 días después del tratamiento. Puede ser aconsejable que proteja su ropa de posibles manchas.
13. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 7 días después de la administración del fármaco y a las heces durante 5 días.

ESTRAMUSTINA

Denominación

Estramustina (DCI), mustina.

Clasificación

Grupo L01XX: Citostático.

Pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas con estructura de tipo esteroide.

Presentación

Vial: polvo liofilizado con 300 mg de estramustina fosfato disódico.

Ampolla con 8 mL de API.

Cápsulas: 140 mg de estramustina fosfato disódico.

ESTRACYT[®] Laboratorios Pharmacia Spain.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir con 8 mL de API.

Concentración resultante: 37,5 mg/mL.

Estabilidad: 24 h en frigorífico.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	NE	TA	NE	5 h
	NE	F, PL	NE	12 h
SF	NE	TA, FPL	NE	INESTABLE

Compatibilidad con envases y equipos

En la bibliografía consultada no se dispone de esta información.

Vías y formas de administración

a) Inyección IV:

Administrar en 3-5 min.

b) Perfusión intermitente IV;

Diluir en 250 mL de G5% y administrar en 30 mínimo sin superar las 3 horas.

c) Vía Oral.

Precauciones en la administración

Es vesicante. Evitar extravasación. Utilizar aguja fina en la administración IV.

Las cápsulas no deben tomarse junto con las comidas. Administrar 1 hora antes o 2 horas después de las comidas.

Evitar la administración conjunta con leche, derivados lácteos o alimentos ricos en calcio.

Dosificaciones

a) Habituales:

Vía ORAL:

- 300-600 mg/m²/día repartido en 2-3 dosis.

Vía IV:

- 150-450 mg/día, vía IV, durante 3 semanas, seguidas de 150-300 mg dos veces por semana.

b) Especiales:

Disminuir la dosis o prolongar la frecuencia interciclo en caso de insuficiencia hepática o mielosupresión.

c) Dosis máxima:

600mg/m²/día.

d) Dosis pediátrica:

Indicaciones

Cáncer de próstata en estadios avanzados.

Contraindicaciones

- Alergia al estradiol y todas las mostazas nitrogenadas.
- Contraindicado en insuficiencia hepática o renal, insuficiencia cardíaca grave, úlcera péptica.
- No administrar inmediatamente después de radioterapia.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: De forma ocasional depresión medular. Trombocitopenia.
- Digestivos: Náuseas y vómitos. Raramente, elevación transitoria de transaminasas y bilirrubina.
- Cardiovasculares: Hipertensión. Ocasionalmente infarto de miocardio.
- Otros: Ligera ginecomastia, anestesia perianal, hipoglucemia, diarrea, fiebre, erupciones, tromboflebitis.

Farmacología

Es un compuesto químico resultante de la unión de una mostaza nitrogenada (mecloretamina) y estradiol. Este compuesto es hidrolizado en los tejidos ricos en fosfatasas provocando la aparición de dos actividades: una citostática selectiva en células del carcinoma de próstata y otra estrogénica.

Farmacocinética

- Absorción: El 75% de la dosis administrada se absorbe en el intestino.
- Distribución: Alcanza concentraciones elevadas en el tejido prostático (selectivo del carcinoma de próstata).
- Eliminación: El enlace fosfato se pierde en el intestino, hígado y tejidos ricos en fosfatasas como la próstata. Posteriormente se rompe el enlace entre el estradiol y la mostaza nitrogenada y se eliminan las dos actividades por separado.

Interacciones

La bibliografía revisada no incluye datos al respecto.

Información al paciente

1. Puede producir náuseas y vómitos. Si persisten comuníquelo a su médico para prescribir tratamiento.
2. Puede causar ginecomastia y pérdida de interés por el sexo.
3. No administrar en mujeres embarazadas ya que puede producir daños en el feto.
4. Puede provocar esterilidad.
5. Comunique a su médico si aparece asma, epilepsia, sangrado, trombosis, problemas cardíacos, diabetes, hepatitis y úlcera de estómago.
6. Conserve las cápsulas en la nevera.
7. Tome las cápsulas con un vaso de agua una hora antes o dos después de las comidas.

ESTREPTOZOCINA

Denominación

Estreptozocina, estreptozotocina.

Clasificación

Grupo L01AD: Agentes alquilantes.

Es un antibiótico antineoplásico del grupo de las nitrosoureas.

Presentación

Vial de 1 g de estreptozocina y 220 mg de ácido cítrico.

ZANOSAR[®]. Medicamento extranjero (Canadá, Francia, Holanda, USA).

Almacenamiento

En el frigorífico (2-8 °C) y protegido de la luz.

Reconstitución

Se reconstituirá con 9,5 mL de SF o G5% en agua para obtener una concentración final de estreptozocina de 100 mg/mL.

La solución reconstituida tendrá un pH de 3,5-4.5.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	2	TA	NE	48 horas
	2	F, PL	NE	96 horas
G5%	2	TA	NE	48 horas
	2	F, PL	NE	96 horas

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad en soluciones en Y

COMPATIBLES

Amifostina, etopósido, filgrastim, gemcitabina, granisetron, melfalan, ondansetron, tenipósido, tiotepa, vinorelbina.

INCOMPATIBLE:

Es incompatible con alopurinol, aztreonam, cefepime, piperacilin.

Vías y formas de administración

- a) IV directa.
- b) Perfusión intermitente: De 15 minutos a 6 horas.
- c) Perfusión continua: 5 días.
- d) Subcutánea, intrapleural, intraperitoneal e intratecal: Información no disponible.
- e) Intraarterial: En G5% o SF en 1-2 horas. No está recomendada debido a su mayor nefrotoxicidad.

Precauciones en la administración

Es un agente irritante, evitar contacto con piel y mucosas.

Dosificaciones

a) Habituales:

- Perfusión IV: 500 mg/m²/día durante 5 días cada 6 semanas o 1 g/m²/semana durante 2 semanas. Individualizar dosis según respuesta y efectos tóxicos.

b) Especiales:

Tanto en insuficiencia renal como en hepática es necesario disminuir la dosis.

En el caso de insuficiencia renal si el Cl_{Cr} es igual a 10-50 mL/min se disminuye la dosis al 75%. Si es inferior a 10 mL/min se disminuye un 50%.

c) Dosis máxima:

Se aconseja NO superar la dosis de 1500 mg/m²/semana. Requiere monitorización de la función renal y hematológica.

Indicaciones

- Carcinoma insular de páncreas.
- Otros: tumor carcinoide, hepatocarcinoma, otros tumores pancreáticos.

Efectos adversos

- Renales: Nefrotoxicidad, puede ser irreversible y fatal. Dosis limitante.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, frecuentes y severos. Puede ser dosis limitante.
- Hematológicos: Mielosupresión moderada y reversible.
- Hepáticos: Aumento transitorio de los valores de los enzimas hepáticos.
- Locales: Irritante, sensación de quemazón, inflamación.
- Metabólicos: Anormalidades en la tolerancia a la glucosa (raro).
- SNC: Confusión, letargia, depresión.

Farmacología

La estreptozocina es un agente alquilante que afecta a todos los estadios del ciclo celular inhibiendo la síntesis del DNA. Es un antibiótico obtenido de cultivos del género *Streptomyces*.

Farmacocinética

La estreptozocina no es activa por vía oral. Su distribución no ha sido caracterizada de forma completa. Presenta un amplio metabolismo, posiblemente hepático y renal. Se excreta por vía renal en forma de metabolitos.

Interacciones

Interacciona con DOXORRUBICINA aumentando la semivida de eliminación de esta. Se debe reducir la dosis de doxorubicina.

La FENITOINA por el contrario puede causar una inducción enzimática disminuyendo el efecto terapéutico de la estreptozocina

Las NITROSOUREAS tienen un efecto sinérgico de la toxicidad hematológica, aumentando ésta.

Información al paciente

1. Este medicamento puede causar daños en el riñón, es necesario beber abundantes líquidos mientras dure el tratamiento.
2. Suele producir náuseas y vómitos.
3. Si se produce quemazón en el lugar de inyección y este persiste avise a su médico.
4. No quedarse embarazada mientras dure el tratamiento ya que puede causar daños en el feto.

ETOPÓSIDO

Denominación

Etopósido (DCI), VP-16, VP-16-213, EPE, EPEG, epipodophyllotoxina.

Clasificación

Grupo L01CB: Derivados de la Podofilotoxina.

Presentación

Vepesid[®]. Laboratorio Bristol-Myers Squibb.

- Vial conteniendo una solución inyectable 100 mg de etopósido en 5 mL. Como excipientes contiene: Ácido cítrico anhidro, alcohol bencílico 150 mg, polisorbato 80, polietilenglicol 300, etanol deshidratado 5.120 mg.

Concentración: 20 mg/mL.

- Cápsulas de gelatina de 50 y 100 mg de etopósido.

Como excipientes contiene: ácido cítrico, PEG 400, glicerina 85%, agua purificada.

Lasted[®]. Laboratorio Almirall Prodesfarma.

- Ampollas conteniendo una solución inyectable de 100 mg de etopósido en 5 mL. Como excipientes contiene: PEG 400 3g, polisorbato 80 400 mg, etanol absoluto 1515 mg, ácido cítrico anhidro 10 mg.

Concentración: 20 mg/mL.

- Cápsulas de gelatina conteniendo 50 y 100 mg de etopósido y como excipientes: Glicerina, ácido cítrico anhidro, hidroxipropilmetilcelulosa, PEG.

Eposin[®]. Laboratorio Tedec-Meiji Farma.

- Vial conteniendo una solución inyectable de 100 mg de etopósido. Como excipientes contiene: PEG 300, polisorbato 80, alcohol bencílico, etanol 1,2 g, ácido cítrico.

Concentración: 20mg/mL

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,2	TA	PVC, vidrio	96 h
	0,4	TA	PVC, vidrio	48 h
	0,6	TA	PVC, vidrio	8 h
	1	TA	PVC, vidrio	2 h
	2	TA	PVC, vidrio	1 h
	0,4	TA	PVC, vidrio, polietileno	24 h
G5%	0,2	TA	PVC, vidrio	96 h
	0,4	TA	PVC, vidrio	48 h
	0,6	TA	PVC, vidrio	8 h
	1	TA	PVC, vidrio	2 h
	2	TA	PVC, vidrio	1 h

Compatibilidad con envases y equipos

- Envases de vidrio y polietileno.

No se recomienda el envasado en PVC, ya que pequeñas cantidades de dietilhexilftalato pueden pasar a la solución. Esto es debido al polisorbato 80 que contiene la especialidad.

Cuando se ha utilizado etopósido sin diluir o soluciones de concentraciones elevadas en jeringas de plásticos compuestas de acrílicos o ABS (polímero compuesto de acrilonitrilo, butadieno y estireno) se rompen o agujerean.

Vías y formas de administración

a) Oral:

Las cápsulas deben tomarse con el estómago vacío. Cuando el paciente es incapaz de tragar las cápsulas estas pueden pincharse, extraer el contenido y mezclarlo con gaseosa, zumos de naranja, manzana o limonada en vaso de cristal y a una concentración <0,4 mg/mL para prevenir la precipitación. Se han utilizado también concentraciones de 1 mg/mL siendo estas estables durante 3 h. Otra alternativa más cara, podría ser la utilización de los viales para la administración oral mezclándolos con los mismos tipos de zumos.

b) Perfusión IV intermitente:

Administrar durante al menos 30-60' diluido en SF o G5% a una concentración máxima de 0,4 mg/mL.

Cuando el volumen de líquido a infundir es importante, el tiempo de administración se puede alargar.

Precauciones en la administración

La administración rápida puede dar lugar a hipotensión, no infundir a velocidad superior a 100 mg/m²/h o 3,3 mg/Kg/h.

Antes y durante la administración, debido a la poca solubilidad del etopósido en solución acuosa, se debe vigilar la posible formación de precipitados tanto en la solución como en el sistema de administración. Esta precipitación se produce más rápidamente cuando se diluye el etopósido a concentraciones superiores a 0,4 mg/mL.

Vigilar los primeros 15 minutos de la administración y periódicamente la posible reacción anafiláctica y/o broncoespasmo.

Dosificaciones

a) Habituales:

- Oral:

120-200 mg/m²/día durante 5 días cada 3-4 semanas.

50 mg/m²/día durante 21 días cada 4-5 semanas.

- Perfusión IV:

60-120 mg/m²/día IV durante 3-5 días, cada 3-4 semanas.

125-140 mg/m²/día IV, los días 1, 3 y 5, cada 3-5 semanas.

- Dosis altas (TMO): 750-2400 mg/m²/día IV, con posterior rescate de células madre.

Las dosis deben ajustarse a la tolerancia hematológica de la dosis previa en función del nº de plaquetas y de neutrófilos.

b) Dosis especiales:

- Dosis en IR:

CICr 10-50 mL/min: 75% de la dosis.

CICr < 10 mL/min: 50% de la dosis.

- Dosis en IH:

Bilirrubina 1,5-3 mg/dL: administrar 50% de la dosis.

Bilirrubina 3-5 mg/dL: administrar 25% de la dosis.

Bilirrubina > 5 mg/dL considerar la administración.

c) Dosis pediátricas:

Inducción LMA: 100-150 mg/ m²/día IV durante 3-5 días cada 3-4 semanas.

Consolidación LMA: 250 mg/m²/día IV durante 3 días.

TMO alogénico 60 mg/kg IV, una sola dosis.

TMO en pacientes con neuroblastoma o rhabdomyosarcoma 160 mg/ m²/día IV durante 4 días.

Indicaciones

- Tumor testicular de células germinales.

- Cáncer de pulmón microcítico y no microcítico.

- Linfomas Hodgkin y no Hodgkin.

- Leucemia aguda mieloblástica.

- Carcinoma de mama, ovario, esófago, estomago, vejiga, tumor de origen desconocido.

- Enfermedad trofoblástica gestacional.

- Sarcoma de Ewing, Rhabdomyosarcoma, Osteosarcoma, Neuroblastoma.

- Tumor de Wilms.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al etopósido o algunos de sus componentes.

b) Relativas:

Deberá administrarse con precaución en aquellos pacientes con función hepática y/o renal alterada y con mielosupresión.

Compatibilidad con otros fármacos

Fármaco testado	Concentración Fármaco testado (mg/mL)	Concentración Etopósido (mg/mL)	Solución	Conserv.	Envase	Estabilidad
Carboplatino	1	0,2	API	PL, TA	NE	7 días
Cisplatino	0,2	0,4	SF	TA	PVC, vidrio	48 h
Cisplatino	0,2	0,2	SF	TA	PVC, vidrio	24 h
Cisplatino + Ciclofosfamida	0,2 2	0,2	SF	TA	NE	7 días
Cisplatino+ floxuridina	0,2 0,7	0,3	SF	TA	NE	7 días
Cisplatino + manitol + cloruro potásico	0,2 1.875% 20 mEq	0,4	SF	TA	PVC, vidrio	8 h
Cisplatino + manitol + cloruro potásico	0,2 1.875% 20 mEq	0,4	GS1/2	TA	PVC vidrio	24 h
Citarabina	1,2	0,66	G5%	TA	NE	4 h
Citarabina+ Daunorr.hcl	0,157 0,0157	0,157	G5%	TA	PVC	48 h
Fluorouracil	10	0,2	SF	TA	NE	7 días
Ifosfamida	2	0,2	SF	TA	NE	5 días
Ifosfamida +Carboplatino	2 1	0,2	API	TA	NE	7 días
Ifosfamida + Cisplatino	2 0,2	0,2	SF	TA	NE	5 días

- Administración en Y: Una solución de etopósido 0,4 mg/mL ha resultado físicamente compatible con los siguientes fármacos: Aminofostina, Aztreonam, Cladribina, Doxorubicina liposomal, Fludarabina fosfato, Gemcitabina, Granisetron, Melfalán, Paclitaxel, Piperacilina+Tazobactam, Sargamostim, Sodio bicarbonato, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina.

Efectos adversos. Monitorización

- Cardiovasculares: Hipotensión, taquicardia, rubor facial.
- Dermatológicos: Alopecia, rash, urticaria, angioedema.
- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, diarreas, mucositis (sobre todo a altas dosis o con radioterapia concomitante), anorexia, estreñimiento.
- Hematológicos: Mielosupresión que es la toxicidad dosis-limitante más frecuente con un nadir de granulocitos entre los días 7 a 14 y un nadir de plaquetas entre los días 9-16 tras la administración. La recuperación de la médula ósea se alcanza normalmente a los 20 días de la administración.
- Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticos, hiperbilirrubinemia.
- Neurológicos: Neuropatía periférica, somnolencia, fatiga, dolor de cabeza.
- Reacciones alérgicas: Caracterizadas por escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea y/o hipotensión que puede ocurrir tanto durante la administración como inmediatamente después de la misma. El mayor número de reacciones anafilactoides se han descritos en niños en los que fueron administradas infusiones a concentraciones elevadas.
- Respiratorios: Broncoespasmo.
- Otros: Hiperuricemia.
- Monitorización de la toxicidad: Hemograma completo antes, durante y después de la terapia con etopósido (leucocitos con diferencial, plaquetas, hemoglobina), presión sanguínea, bilirrubina y función renal.

Farmacología

Interactúa con la topoisomerasa II para formar un complejo covalente (topoisomerasa II-fármaco-ADN) y provocar la rotura de la cadena de ADN.

Las células que están en las fases S y G2 del ciclo son las más sensibles al etopósido.

Farmacocinética

- Absorción: Se absorbe por vía oral con una biodisponibilidad del 50%, no presenta fenómeno de primer paso hepático.
- Distribución: Presenta un V_d 7-17 L/m² en adultos y de 10 L/m² en niños. Unión a las proteínas plasmáticas en un 96%. Con la inyección IV se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 30 µg/mL.
- Metabolización: En hígado.
- Eliminación: Por bilis en un 10-15% y por la orina 30-40% sin modificar. Su $t_{1/2}$ terminal es de 6-8 h en niños y de 4-15 h en adultos con función hepática y renal normal.

Interacciones

WARFARINA: Se produce potenciación del efecto anticoagulante y aumento del tiempo de protombina.

CICLOSPORINA: Dosis elevadas de ciclosporina, que alcancen concentraciones superiores a 2000 mg/mL, administradas conjuntamente con etopósido oral han provocado un incremento del 80% de la exposición de etopósido (AUC) y un descenso del 38% del aclaramiento total de etopósido comparado con la administración única del mismo.

CISPLATINO: La administración conjunta de ambos tiene efecto sinérgico. La administración está asociada a un descenso del aclaramiento corporal total de etopósido. Se recomienda administrar antes el cisplatino cuando son usados en combinación.

Información al paciente

1. Las cápsulas deben tomarse con el estómago vacío.
2. Los efectos adversos gastrointestinales propios del etopósido (náusea, vómito, diarreas, mucositis, anorexia y estreñimiento) se dan más frecuentemente con la administración oral.
3. Si olvida tomar una dosis y no ha transcurrido más de 12 h después de la última toma puede tomar la cápsula, si ha transcurrido más de 12 h olvide esta dosis y siga el horario habitual.
4. La toma de alcohol en pequeñas cantidades no afecta la eficacia y seguridad del etopósido.
5. Puede sentir ligeros mareos, agitación, respiración entrecortada consulte con su médico si ello le ocurre.
6. Etopósido puede interaccionar con otros medicamentos. No tome aspirina ni medicamentos que la contenga. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar algún otro nuevo medicamento o la administración de vacunas.
7. Puede adquirir infecciones más rápidamente durante el tratamiento. Procure mantener el máximo de asepsia y aléjese de aquellas personas que tengan algún proceso infeccioso. Consulte con su médico si usted tiene fiebre de 38°C, resfriado, tos, dolor de garganta, dolor o escozor al orinar, dolor o hinchazón en algún lugar del cuerpo.
8. Debe evitar el embarazo si usted o su pareja reciben el tratamiento. Está contraindicado en la lactancia.
9. Etopósido puede causar esterilidad en el hombre o menopausia permanente en la mujer. Si usted está planeando tener hijos, hágale saber con su médico antes del tratamiento.
10. La pérdida de pelo es frecuente con este tratamiento. Use cepillos de cerda suave, champú neutro. Evite tintes, aire caliente. Protéjase del sol y frío. El pelo le crecerá al finalizar el tratamiento pero le podrá cambiar el color y la textura.
11. Evite el estreñimiento: Aumente la fibra en la dieta, beba abundante agua y haga ejercicio. No tome laxantes o se administre enemas salvo que se lo indique su médico.
12. Puede notar la boca inflamada o irritada: manténgala limpia, utilice cepillo de cerdas suaves, evite comidas fuertes y saladas.
13. Eche lejía en el inodoro y tire de la cisterna dos o tres veces, siempre que lo utilice.

Consulte con su médico si nota los siguientes síntomas:

- Fiebre, escalofríos o dolor de garganta.
- Sangrado inusual.
- Dificultad para respirar.
- Sangre en orina, heces o vómitos.
- Coloración amarilla en piel y ojos.
- Calambres musculares.
- Náuseas o vómitos incontrolables.
- Confusión.
- Mareos y vértigos.

FLOXURIDINA

Denominación

Floxuridina (DCI), FUDR, fluorodeoxiuridina.

Clasificación

L01BC. Antimetabolitos: Análogos de la pirimidina.

Presentación

FLOXURIDINA VIAL LIOF 500mg (no comercializado en España). Laboratorios Roche (FUDR®).

Almacenamiento

Conservar en frigorífico.

Reconstitución

Reconstituir con 5 mL de API.

Concentración: 100 mg/mL.

Estabilidad: 2 semanas en frigorífico.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,5	TA	Vidrio, PVC	7 días
	5-10	TA	NE	14 días
SF	1;50	TA	Jeringa PP	21 días
	0,5	TA	Vidrio, PVC	7 días
	5-10	TA	NE	14 días

a) Compatibilidad con envases y equipos.

No se han descrito incompatibilidades con PVC, vidrio, material de jeringas, equipos de administración intravenosa.

Vías y formas de administración

- Infusión intraarterial continua.
- Infusión intravenosa continua o circadiana.
- Inyección intravenosa.
- Inyección intraventricular.

Precauciones en la administración.

La administración en perfusión continua se relaciona con mayor toxicidad (diarrea, náuseas, vómitos) por lo que se debe hacer administración circadiana (c/6h 15%, 68%, 15%, 2% de la dosis).

Dosificación

a) Habituales:

Politerapia.

- 0,1-0,6 mg/kg/día (4-6 mg/m²/día) en perfusión intraarterial continua de 7-14 días/mes.
- 0,5-1 mg/kg/día en inyección IV durante 6-15 días.
- 15-30 mg/kg/día en inyección IV, durante 5-15 días.
- 0,15 mg/kg/día en perfusión IV continua, durante 14 días.
- 4-16 mg en inyección intraventricular (neoplasia meníngea).

Monoterapia.

- 0,3-0,5 mg/kg/día en perfusión intraarterial continua.

b) Pediátricas:

Su seguridad y eficacia no se han establecido en niños.

c) Insuficiencia renal y hepática:

No se han encontrado recomendaciones para modificación de pautas.

Indicaciones

No comercializado en España.

Adenocarcinoma digestivo metastásico de hígado.

Cáncer de cabeza y cuello. Cáncer colorrectal.

Carcinoma renal.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al fármaco.

b) Relativas:

Depresión medular, desnutrición severa, infección grave, embarazo y lactancia, insuficiencia renal o hepática.

c) Precaución:

Irradiación pélvica previa, tratamiento previo con agentes alquilantes. Suspender el tratamiento en casos graves de diarrea, úlcera o sangrado digestivo, depresión medular, isquemia miocárdica, estomatitis o vómitos intratables.

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos.

Sin datos de compatibilidad química.

b) Compatibilidad de soluciones en "Y".

COMPATIBLE: Amifostina, aztreonam, etopósido, filgrastim, fludarabina, gemcitabina, granisetron, melfalan, ondansetron, paclitaxel, piperacilina-tazobactam, sargramostim, tenipósido, tiotepa, vinorelbina.

INCOMPATIBLE: Cefepima.

Efectos adversos

- Hematológicos: Depresión medular (>80%) (limitante de dosis).
- Cardiovasculares: Isquemia miocárdica (limitante de la dosis).
- Gastrointestinales (limitante de dosis): Es la toxicidad más frecuente tras la administración intraarterial. Los principales síntomas son náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal, estomatitis y esofagitis.
- Otros: Úlcera péptica, hemorragia digestiva, absceso intrahepático, esclerosis biliar, colestasis, trastornos dermatológicos.

Monitorización de la toxicidad

Hemogramas periódicos. Exploraciones periódicas encaminadas a detectar isquemia miocárdica, estomatitis, esofagofaringitis, vómitos o diarrea intratable, hemorragia.

Farmacología

Es un antagonista de las pirimidinas que actúa inhibiendo la síntesis de DNA y RNA.

Farmacocinética

- Distribución: Alcanza concentraciones elevadas en LCR que son el 25% de las plasmáticas. Vd: 0,7-9 L/kg.

- Eliminación: Se elimina por metabolización hepática (95%) y eliminación renal de los metabolitos y el medicamento inalterado.

También se produce una eliminación pulmonar transformada en dióxido de carbono.

Interacciones

VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS: puede desencadenar la aparición de infecciones graves.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Evite la exposición al sol.
4. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.

5. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
6. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, diarrea severa, dolor en el pecho.

FLUDARABINA

Denominación

Fludarabina (DCI), 2-F-ARA-AMP, 2-FLAMP.

Clasificación

Grupo L01BB05. Antimetabolitos: análogos de la purina.

Presentación

FLUDARABINA VIAL LIOF 50 mg. Laboratorio Schering España (Beneflur[®]).

Almacenamiento

Conservar en frigorífico

Reconstitución

Reconstituir con 2 mL de API. Concentración: 25 mg/mL.

Estabilidad: 16 días a temperatura ambiente sin proteger de la luz (fluorescente).

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,04	TA	Vidrio PVC	48 h
	1	TA	NE	16 días
SF	0,04	TA	Vidrio PVC	48 h
	1	TA	NE	16 días

a) Compatibilidad con envases y equipos.

No se han descrito incompatibilidades con PVC, vidrio, material de jeringas o equipos de administración intravenosa.

Vías y formas de administración

a) Inyección IV.

b) Infusión IV corta, 30 minutos.

b) Infusión IV continua.

Precauciones en la administración

Administrar la dosis en infusión IV de 30 minutos con soluciones de concentración inferior a 10 mg/mL.

Dosificación

a) Habituales:

Monoterapia y politerapia.

- 25 mg/m²/día, durante 5 días, cada 28 días.

b) Pediátricas:

La seguridad y eficacia en pediatría no han sido establecidas, no obstante se ha utilizado en ensayos clínicos.

- 25 mg/m² en infusión IV corta (leucemia aguda).

c) Insuficiencia renal:

- ClCr >50 mL/min: No precisa ajuste de dosis.

- ClCr <50 mL/min: Ajustar dosis. No se especifica la cuantía de la reducción.

- ClCr <30 mL/min: No administrar.

d) Insuficiencia hepática:

No se dispone de recomendaciones para la dosificación en insuficiencia hepática.

Indicaciones

Autorizadas en España: Leucemia linfocítica crónica de células B resistente a agentes alquilantes.

Otras indicaciones: Linfoma no Hodgkin, micosis fungoide, lupus eritematoso.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al fármaco

b) Relativas:

Depresión medular, infección grave, embarazo y lactancia, insuficiencia renal (ClCr <30 mL/min).

c) Precaución:

Epilepsia, espasticidad, neuropatía periférica.

Suspender el tratamiento en casos graves de diarrea, úlcera o sangrado digestivo, depresión medular, isquemia miocárdica, estomatitis o vómitos intratables.

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos.

No se dispone de datos.

b) Compatibilidad de soluciones en "Y".

COMPATIBLE: Amifostina, amikacina, aminofilina, ampicilina, ampicilina-sulbactam, amsacrina, aztreonam, bleomicina, carboplatino, carmustina, cefazolina, cefepima, cefoperazona, cefotaxima, cefotetam, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cimetidina, cisplatino, clindamicina,

ciclofosfamida, citarabina, dacarbacina, dactinomicina, dexametasona, difenhidramina, doxorubicina, droperidol, etopósido, famotidina, filgrastim, floxuridina, fluconazol, fluorouracilo, furosemida, gemcitabina, granisetron, haloperidol, heparina, hidrocortisona, ifosfamida, imipenem-cilastatina, magnesio sulfato, manitol, mecloretamina, melfalán, meperidina, mesna, metotrexato, metilprednisolona, metoclopramida, minociclina, mitoxantrona, morfina, multivitamínicos, netilmicina, ondansetrón, pentostatina, piperacilina, piperacilina-tazobactam, prometacina, ranitidina, sodio bicarbonato, tenipósido, tiotepa, ticarcilina, ticarcilina-clavulánico, tobramicina, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, zidovudina.

INCOMPATIBLE: Aciclovir, amfotericina B, clorpromazina, daunorubicina, ganciclovir, proclorperacina.

Efectos adversos

- Hematológicos: La depresión medular es muy frecuente (60%) (limitante de dosis). Anemia hemolítica.
- Neurológicos: Son poco frecuentes pero graves y relacionados con la dosis (>125 mg/m²/ciclo): Parestesia, disartria, debilidad muscular, convulsiones, ceguera cortical, confusión, parálisis espástica, coma.
- Digestivos: Náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis son frecuentes.
- Cardiovasculares: Frecuentemente edema.
- Otros: Fiebre, erupciones exantemáticas, somnolencia, astenia, neumonitis.

Monitorización de la toxicidad

Controles hematológicos periódicos, como mínimo semanales, exámenes neurológicos frecuentes.

Farmacología

Es un profármaco inactivo que al llegar a la sangre es fosforilado (F-ara-A), pasa al interior de las células donde se convierte en el derivado trifosfato (F-ara-ATP) que es la molécula activa. Este metabolito es un inhibidor competitivo de la síntesis de DNA por inhibición de varios enzimas que participan en el proceso (DNA polimerasa, ribonucleótido reductasa, DNA ligasa).

Farmacocinética

- Absorción: El derivado fosforilado alcanza concentraciones séricas máximas entre 1,1 y 1,2 horas tras la administración oral. Biodisponibilidad oral 55%.
- Distribución: Vd: 98 l/m²
- Eliminación: sufre metabolización plasmática e intracelular. La eliminación renal de la fludarabina es del 23%. t_{1/2} fludarabina 10,9 h. t_{1/2} F-ara-A 10h.

Interacciones

VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS: Puede desencadenar la aparición de infecciones graves.

PENTOSTATINA: Potencia la toxicidad de fludarabina (pulmonar). Evitar su utilización concomitante.

ALOPURINOL, DIPIRIDAMOL: Reducen eficacia clínica.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
4. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
5. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, diarrea severa, dolor en el pecho, alteraciones en la visión, confusión, cansancio o debilidad inusual.

FLUOROURACILO

Denominación

5-Fluorouracilo (DCI), 5-FU.

Clasificación

Grupo L01C02: antimetabolitos: Análogos de la pirimidina.

Presentación

FLUOROURACILO VIAL 250 mg/5 mL. Laboratorios ICN, Ferrer Farma.

FLUOROURACILO VIAL 5 g/100 mL. Laboratorios ICN, Ferrer Farma.

FLUOROURACILO POMADA 50 mg/g. Laboratorios Roche (Efudix®).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente protegido de la luz. Si se almacena durante periodos prolongados a temperatura inferior a 15°C puede aparecer precipitado que se redissuelve calentando a 60°C y agitando vigorosamente. La aparición de coloración suave no afecta su estabilidad. La aparición de color amarillo oscuro o marrón indica descomposición y se debe desechar el producto.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
GS	15	TA	Vidrio, PVC	8 semanas
	0,5; 5	TA, F	Polioléfina	13 días
G5%	10	F	Vidrio, PVC	16 semanas
	10	TA	Vidrio, PVC	7 días
	1, 5	TA	Vidrio, PVC	8 semanas
	1:2	TA, F	Vidrio, PVC	48 h
G5%	10	TA, F, PL	EVA	28 días
	8,3	TA	Vidrio, POLIO	48 h
	1; 10	TA, F	PVC	14 días
SF	1,5	TA	Vidrio, PVC	8 semanas
	1; 2	TA, F	NC	48 h
	10	TA, F, PL	EVA	28 días
	5; 50	F + 7días TA, PL	Vidrio, PVC	91 días
	5	TA	Vidrio, látex	24 h
	15; 45	TA, PL	EVA	72 h
	1; 10	TA, F	PVC	14 días
	0,5; 5	TA, F	Polioléfina	13 días

a) Compatibilidad con envase y equipos

No se han descrito incompatibilidades con PVC, poliolefinas, vidrio, material de jeringas, equipos de administración intravenosa o reservorios de látex.

Vías y formas de administración

- a) Perfusión intraarterial.
- b) Inyección intralesional.
- c) Enjuagues bucales.
- d) Inyección intravenosa.
- e) Perfusión intravenosa corta.
- f) Perfusión intravenosa continua.
- g) Oral.
- h) Tópica.

Precauciones en la administración

Interrumpir el tratamiento si aparece estomatitis, esofagofaringitis, leucopenia ($<3500/\text{mm}^3$), trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$), vómitos intratables, diarrea, úlcera y hemorragia gastrointestinal. La administración en inyección provoca más efectos secundarios que las perfusiones lentas.

Para la administración tópica deben utilizarse guantes o aplicadores no metálicos.

Dosificación

a) Habituales:

Deben calcularse en base al peso ideal del sujeto. Aunque la dosis máxima diaria recomendada por el fabricante no debe exceder de 1g, existen publicaciones en las que se dan dosis de $3500 \text{ mg}/\text{m}^2$ en perfusión IV de 48 h en terapia de combinación (irinotecan/1 cv/5-FU) para cáncer colorrectal.

Politerapia

- $5\text{-}15 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$, $200\text{-}600 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ (máximo 1 g), durante 3-12 días en perfusión IV corta o en infusión continua.
- $375\text{-}1.000 \text{ mg}/\text{m}^2$ en perfusión IV corta o continua.
- $600\text{-}1200 \text{ mg}/\text{m}^2$ en perfusión intraarterial.
- 500-1000 mg intracavitarios en derrames pericárdicos.
- 15-150 mg intralesional.
- $15\text{-}20 \text{ mg}/\text{kg}$ (máximo 1 g) vía oral.

b) Pediátrica:

La seguridad y eficacia en pediatría no están determinadas.

c) Insuficiencia renal:

No se dispone de recomendaciones.

d) Insuficiencia hepática:

- Bilirrubina $<5 \text{ mg}/\text{dL}$: Administrar la dosis completa.
- Bilirrubina $>5 \text{ mg}/\text{dL}$: No administrar.

e) *Caquexia*, cirugía mayor en los 30 días previos, depresión medular, uso previo de agentes alquilantes, radioterapia pélvica a dosis altas, metástasis óseas múltiples: Reducir la dosis en un 33-50%.

Dosis máxima diaria 400 mg.

Indicaciones

Autorizadas en España: Cáncer de mama, esófago, estómago, hígado, colon y recto. Tratamiento paliativo del cáncer de cabeza y cuello, vejiga, riñón, próstata, cérvix, endometrio, ovario y páncreas. Por vía tópica: Epitelioma basocelular.

Otras indicaciones: Keratosis actínica, cáncer anal, cáncer de vías biliares, enfermedad de Bowen, tumor carcinoide, condiloma acuminado, cáncer de laringe, cáncer de pulmón.

Contraindicaciones

Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento.

Relativas:

Malnutrición, depresión medular, episodios graves de estomatitis, diarrea, hemorragia, aparición de neurotoxicidad grave o toxicidad cardíaca.

Precaución:

Pacientes desnutridos, pacientes con edemas, ascitis o retención de líquidos, pacientes con enfermedad cardíaca, con insuficiencia hepática o renal. Evitar la administración de vacunas durante el tratamiento.

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos

Fármaco testado	Concentr. fármaco test. (mg/mL)	Concentr. fluorouracilo (mg/mL)	Solución	Conserv.	Envase	Estabilidad	C/I
Bleomicina	20; 30 UI	1	SF	F	NE	7 días	C
Carboplatino	1	10	API	TA	NE		I
Cisplatino	0,2	1	SF	TA	PVC		I
	0,5	10	SF	TA	PVC		I
Ciclofosfamida	1,67	8,3	SF	TA	NE	15 días	C
Ciclofosfamida + metotrexato	1,67 0,025	8,3	SF	TA	NE	7 días	C
Citarabina	0,4	0,25	G5%	TA	NE		I
Doxorrubicina	0,01	0,25	G5%	TA	NE		I
Etopósido	0,2	10	SF	TA	NE	7 días	C
Floxuridina	10	10	SF	TA	NE	15 días	C
Ifosfamida	2	10	SF	TA	NE	5 días	C

Fármaco testado	Concentr. fármaco test. (mg/mL)	Concentr. fluorouracilo (mg/mL)	Solución	Conserv.	Envase	Estabilidad	C/I
Folinato	1,5	16,7	API, G5%	TA	NE		I
Metotrexato	30	10	SF	TA	NE	15 días	C
Mitoxantrona	0,5	25	G5%	TA	NE	24 h	C
Vincristina	0,004	0,01	G5%	TA	NE	8 h	C

b) Compatibilidad de soluciones en “Y”.

COMPATIBLE: Amifostina, aztreonam, bleomicina, cefepima, cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, doxorubicina liposomal, etopósido, fludarabina, furosemida, gemcitabina, granisetron, folinato cálcico, heparina, hidrocortisona, manitol, melfalán, metotrexato, metoclopramida, mitomicina, paclitaxel, piperacilina-tazobactam, propofol, sargramostin, tenipósido, tiotepa, vinblastina, vincristina, vitaminas B y C.

INCOMPATIBLE: Amfotericina B, droperidol, filgrastim, ondansetrón, vinorelbina.

Efectos adversos

- Alérgicos dermatológicos: alopecia y ocasionalmente pueden aparecer hiperpigmentación de la cara y las manos así como de las venas utilizadas para la administración del fármaco. La aparición de eritema se considera toxicidad limitante de la dosis en la aplicación tópica.
- Cardiovasculares: Angina de pecho, tromboflebitis, cardiomiopatía, cambios electrocardiográficos isquémicos y raramente muerte súbita. Isquemia miocárdica (toxicidad limitante de la dosis).
- Digestivos: Frecuentemente náuseas y vómitos, aunque no suelen ser severos. También pueden aparecer diarreas, estomatitis, esófagofaringitis, anorexia. La estomatitis es un signo temprano de toxicidad severa. La diarrea y estomatitis pueden ser dosis-limitantes.
- Hematológicos: Es frecuente la depresión medular que suele ser el factor limitante de la dosis.
- Otros: Neurotoxicidad (dolor de cabeza, ataxia, trastornos visuales), esclerosis biliar, colecistitis, alteraciones oculares.

Monitorización de la toxicidad

Determinaciones periódicas del hemograma y exámenes de la mucosa bucal.

Farmacología

Es un antimetabolito de la uridina (base pirimidínica) y actúa por antagonismo competitivo en el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de ADN y ARN, provocando la síntesis de cadenas anómalas y deteniendo el proceso de síntesis.

Farmacocinética

- Absorción: Se absorbe de forma irregular en el tubo digestivo (50-80%).
- Distribución: Se distribuye rápidamente al espacio extracelular especialmente a la mucosa intestinal, médula ósea, hígado, cerebro, LCR, y especialmente a los tejidos neoplásicos.
Vd: 0,12 l/kg.
- Eliminación: Se elimina por metabolismo hepático y eliminación renal (10-20%). También se elimina por transformación en las células tumorales y por el pulmón como CO₂. t_{1/2}: 8-25 min.

Interacciones

ALOPURINOL: Reduce eficacia y toxicidad de 5-FU.

DIURÉTICOS TIAZÍDICOS: Aumentan los efectos tóxicos hematológicos.

METRONIDAZOL: Disminuye la eliminación de 5-FU aumentando la toxicidad.

VACUNAS DE VIRUS VIVOS: Posibilidad de infección grave.

TAMOXIFENO: Aumento de riesgo de enfermedad tromboembólica.

WARFARINA: Aumento del riesgo de hemorragia por disminución de la eliminación de warfarina.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
4. La piel puede volverse más oscura durante el tratamiento, en especial las venas en las que se administra el fluoruracilo. Protéjase del sol.
5. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual.
6. Fluoruracilo tópico: Antes de su aplicación, lavar la zona con agua y jabón y secar bien. Se aplica con una gasa o algodón, utilizando guantes o un aplicador no metálico. Si la pomada entra en contacto con los ojos, nariz, boca o si se ensucia las manos, debe lavarse inmediatamente. Tras 1-2 semanas, la piel enrojece y se pelará: esto es un efecto normal del tratamiento. Evite la exposición al sol o lámparas UV.

GEMCITABINA

Denominación

Gemcitabina (DCI), 2,2-difluoro-deoxicitidina, dFdC.

Clasificación

L01BC05. Antimetabolitos análogos de la pirimidina.

Presentación

GEMCITABINA VIAL LIOF 200 mg. Laboratorios Lilly (Gemzar[®]).

GEMCITABINA VIAL LIOF 1 g. Laboratorios Lilly (Gemzar[®]).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente.

Reconstitución

- Reconstituir 200 mg con 5 mL SF.

- Reconstituir 1 g con 25 mL API.

- Concentración: 38 mg/mL (desplazamiento de volumen 0,26 mL -vial 200 mg-; 1,3 mL -vial 1 g).

A concentraciones superiores a 40 mg/mL no se disuelve totalmente. No refrigerar las soluciones reconstituidas, puede producirse cristalización que no se redisuelve. El fabricante no recomienda refrigerar las soluciones porque puede ocurrir cristalización irreversible.

- Estabilidad: 35 días a temperatura ambiente.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,1; 10	TA	PVC	35 días
SF	0,1; 10	TA	PVC	35 días

a) Compatibilidad con envases y equipos.

No se han descrito incompatibilidades con PVC vidrio, material de jeringas o equipos de administración intravenosa.

Vías y formas de administración

a) Perfusión IV corta en 30 min (menos de 60 min).

Precauciones en la administración.

Debe administrarse en infusiones de menos de 60 minutos de duración, generalmente en 30 minutos. Infusiones más prolongadas se han relacionado con un aumento de la toxicidad.

Dosificación

a) Habituales:

Politerapia, monoterapia.

- 800-1250 mg/m²/ semana, en perfusión IV de 30 min, en ciclos de 3-7 semanas.

b) Pediátricas:

La seguridad y eficacia en pediatría no se han establecido.

c) Insuficiencia renal:

No se dispone de recomendaciones específicas.

d) Insuficiencia hepática:

No se dispone de recomendaciones específicas.

e) Depresión medular:

- Granulocitos >1000/mm³ y plaquetas > 100.000/mm³: No modificar dosis.

- Granulocitos 500-1000/mm³ y plaquetas 50.000-100.000/mm³: 75% de la dosis.

- Granulocitos >500/mm³ y plaquetas < 50.000/mm³: Suspender tratamiento.

Indicaciones

Autorizadas en España: Carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, adenocarcinoma pancreático localmente avanzado o metastático, cáncer de páncreas refractario a 5-fluorouracilo, cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en asociación con cisplatino.

Otras posibles indicaciones: cáncer de mama avanzado, tumor de células germinales, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma de pulmón microcítico, linfoma no Hodgkin, osteosarcoma, cáncer de ovario

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al fármaco.

b) Relativas:

Depresión medular, presencia de infección, embarazo.

c) Precauciones:

Insuficiencia renal o hepática, duración de la infusión superior a 60 minutos. En radioterapia concurrente (es un agente radiosensibilizante) esperar 2 semanas en radioterapia adyuvante y 48-72 horas en radioterapia paliativa después de administrada la gemcitabina. Esperar 1 semana antes de reinstaurar el tratamiento con gemcitabina.

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos.

Datos no disponibles.

b) Compatibilidad de soluciones en "Y".

COMPATIBLE:

Amifostina, amikacina, aminofilina, ampicilina, ampicilina-sulbactam, amsacrina, aztreonam, bleomicina, bumetanida, buprenorfina, calcio gluconato, carboplatino, carmustina, cefazolina, cefoperazona, cefotaxima, cefotetam, cefoxitina, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, ciclofosfamida, cimetidina, citarabina, ciprofloxacino, cisplatino, clindamicina, dactinomicina, daunorrubicina, dexametasona, dexrazoxane, difenhidramina, dobutamina, docetaxel, dopamina, doxorubicina, droperidol, etopósido, estreptozocina, famotidina, floxuridina, fluconazol, fludarabina, fluorouracilo, folinato calcico, gemcitabina, gentamicina, granisetrón, haloperidol, heparina, hidrocortisona, idarrubicina, ifosfamida, irinotecan, manitol, meperidina, mesna, metoclopramida, metronidazol, minociclina, mitoxantrona, morfina, netilmicina, ofloxacino, ondansetrón, paclitaxel, plicamicina, prometacina, sodio bicarbonato, tenipósido, tiotepa, ticarcilina, ticarcilina-clavulánico, tobramicina, topotecan, trimetoprim-sulfametoxazol, vancomicina, vinblastina, vincristina, vinorelbina, zidovudina.

INCOMPATIBLE:

Aciclovir, amfotericina B, furosemida, ganciclovir, imipenem-cilastatina, irinotecan, metotrexato, metilprednisolona, mitomicina, piperacilina, piperacilina-tazobactam, proclorperacina.

Efectos adversos

- Alérgicos, dermatológicos: Alopecia, dermatitis en zonas irradiadas, erupciones exantemáticas, prurito.
- Cardiovasculares: Poco frecuente arritmias, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión. Más frecuente: edema periférico y facial.
- Hematológicos: Frecuentemente depresión medular (limitante de dosis), hemorragias leves y petequias.
- Gastrointestinales: Frecuentemente náuseas, vómitos, diarrea, constipación, elevación de las transaminasas.
- Respiratorios: Poco frecuente disnea. Raramente síndrome de distres respiratorio y neumonitis.
- Otros: Neuropatías, parestesias, somnolencia, síndrome hemolítico-urémico, cuadros pseudogripales (fiebre, mialgia, escalofríos, dolor de cabeza).

Monitorización de la toxicidad

Controles hematológicos, de función hepática y renal periódicos. Examen físico: fiebre, edema, reacciones cutáneas. Si aparece depresión medular, se debe ajustar la dosis en función de los recuentos hematológicos.

Farmacología

La gemcitabina es un antimetabolito de las bases pirimidínicas. Es un profármaco que para ser activo se debe fosforilar en el interior de las células por nucleósido-quinasas. El derivado trifosforilado actúa como sustrato inhibitorio en varios procesos de la síntesis de ADN, incorporándose a la cadena y provocando la apoptosis de la célula.

Farmacocinética

- Distribución: Tras la administración intravenosa circula con escasa unión a proteínas plasmáticas y se distribuye de forma limitada por el organismo. En el interior de las células es metabolizado a formas activas.
- Eliminación: En la sangre es rápidamente metabolizado por la citidin-deaminasa en hígado, riñón, sangre y tejidos periféricos, excretándose los metabolitos y el fármaco inalterado (inferior al 10%) por riñón. $t_{1/2}$: 0,7-12 horas.

Interacciones

VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS: Puede desencadenar la aparición de infecciones graves.

WARFARINA: Aumento del riesgo de hemorragia (control semanal INR).

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
4. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
5. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, diarrea severa, dificultad para respirar, cansancio o debilidad inusual.

GEMTUZUMAB

Denominación

GEMTUZUMAB, gentuzumab ozogamicin, CMA-676, anti-CD33, CDP-771, hp67.6 caliquiamicina.

Clasificación

No comercializado en España. Anticuerpo monoclonales.

Nombre registrado

MYLOTARG. Vial con 5mg de gentuzumab como polvo blanco liofilizado. Laboratorio Wyeth-Farma.

Almacenamiento

Frigorífico y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir con 5 mL de API. Concentración final 1 mg/mL. Previa a la reconstitución, dejar que el vial alcance la temperatura ambiente.

Estabilidad 8h, nevera y protegido de la luz.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración	Conservación	Envase	Estabilidad
SF	_____	PL, F	No interfiere	Uso inmediato

Compatibilidad con envases y equipos

Información no disponible.

Vías y formas de administración

Perfusión IV de 2h. Diluir en 100 mL de SF.

Precaución en la administración

No se debe administrar en forma de bolo IV.

La solución se administrará, pasándola por un filtro de 1,20 micras con baja adherencia por proteínas.

Se recomienda premedicar a los pacientes que van a recibir este fármaco con 650-1.000 mg de paracetamol y 50 mg de difenidramina oral. Adicionalmente se aconseja administrar dos dosis de paracetamol cada 4 horas.

Se aconseja la administración de alopurinol e hidratación abundante para prevenir cuadros de hiperuricemia. Para evitar el síndrome de lisis tumoral se aconseja, previamente al inicio del tratamiento con gemtuzumab, la realización de una leucoreducción con hidroxiurea o leucoforesis, con la intención de disminuir el recuento periférico de leucocitos por debajo de 30.000/mL antes del inicio del tratamiento.

Si durante la administración, el paciente presenta disnea, hipotensión, edema pulmonar, distress respiratorio agudo o reacciones de anafilaxia, se recomienda detener la perfusión de gemtuzumab.

Dosificaciones

a) Habituales:

9 mg/m²/14 días. Se administran 2 ciclos. Día 0 y 14, siendo posible un tercer ciclo en 14 días. No es preciso una recuperación completa hemática para administrar el siguiente ciclo.

b) Especiales:

IH: Información no disponible. IR: Información no disponible.

c) Pediatría:

Actualmente se están realizando diversos ensayos en pacientes pediátricos para determinar la eficacia y seguridad de este fármaco en este grupo poblacional

Dosis máxima: Información no disponible.

Indicaciones

Indicación principal: Leucemia mieloide aguda con CD33 positivo en primera recaída en pacientes con ≥60 años que no son candidatos a otro tipo de quimioterapia

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Pacientes con hipersensibilidad al gemtuzumab o que han presentado cuadros de hipersensibilidad cuando han sido tratados con anticuerpos anti-CD33.

b) Relativas:

Existe riesgo de hemorragias cuando se administra a pacientes bajo tratamiento con agentes antiplaquetarios.

Pacientes con alteraciones renales y pulmonares.

Pacientes con historial de alergias a medicamentos, especialmente a preparados con anticuerpos humanos o murinos.

Embarazo y lactancia. La seguridad del fármaco no ha sido evaluada todavía en estas dos circunstancias.

El riesgo de enfermedad veno-oclusiva se encuentra incrementado en pacientes tratados con gemtuzumab y anteriormente han sido sometidos a trasplante de médula ósea o poseen alteraciones hepáticas.

Pacientes inmunosuprimidos, ya que la administración de gemtuzumab incrementa el riesgo de aparición de infecciones oportunistas.

Compatibilidad con otros fármacos

No se recomienda administrar junto con otro fármaco.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: Mielosupresión severa (neutropenia 98%, trombocitopenia 99%, anemia 47%).
- Cardiovasculares: Hipotensión (11%), hipertensión (20%). Sistema Nervioso Central: Fatiga, crisis.
- Gastrointestinales: Náusea (38%), vómitos (32%), mucositis (4%).
- Hepático: Aumento reversible de la bilirrubina sérica (25%) y aminotransferasas (50%), enfermedad veno-oclusiva hepática (12%).
- Sistema respiratorio: Disnea, infiltración pulmonar, edema pulmonar, afectación pleural, insuficiencia pulmonar, hipoxia, distress pulmonar agudo, neumonía (7%).
- Dermatológicos: Reacciones locales (25%), rash (22%). Efectos relacionados con la perfusión: fiebre (61%), escalofríos (62%), rigidez (75-80%).
- Otras: Reacciones de hipersensibilidad, infecciones (sepsis 16%, infección por herpes simple 22%), lisis síndrome tumoral.

Monitorización toxicidad

Análítica hematológica completa, aspiración medular al menos semanalmente. Función hepática.

Monitorización de los signos vitales durante la perfusión y durante al menos 2 horas una vez esta ha finalizado y se hayan normalizado las constantes.

Farmacología

El gemtuzumab ozogamicin es un anticuerpo conjugado para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. El gemtuzumab es el anticuerpo monoclonal recombinante anti-CD33 conjugado con el antibiótico citotóxico caliquiamicina. El objetivo del anticuerpo monoclonal consiste en dirigir de forma selectiva, dicho antibiótico hacia la superficie de la célula mieloide donde se expresa el antígeno CD-33, el cual se expresa en la mayoría de las células blásticas de la leucemia mieloide, así como en los precursores de la LMA y en los precursores mieloides normales. El resultado de la unión del antibiótico al antígeno se traduce, finalmente, en la internalización del antibiótico citotóxico caliquiamicina que es la causante de la muerte celular.

Farmacocinética

Los datos disponibles son limitados.

$t_{1/2}$ de la caliquiamicina es de 45 horas y tras una segunda administración de 9 mg/m² de gemtuzumab, esta se alarga hasta 60 horas. Tras esta segunda dosis el AUC se duplicó. La separación del antibiótico caliquiamicina del gemtuzumab se realiza mediante un proceso hidrolítico.

Interacciones

Información no disponible.

Información al paciente

1. La administración de este fármaco durante el embarazo puede ocasionar graves daños al feto. Se aconseja tomar precauciones para evitar embarazos.
2. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
3. Administrar con precaución en pacientes con alteraciones hepáticas y pulmonares.
4. La administración de este fármaco puede ocasionar una disminución en la producción de células sanguíneas, lo que se traduciría en un aumento en el riesgo de infecciones y procesos hemorrágicos (mayor riesgo en pacientes en tratamiento con antiagregantes plaquetarios).
5. No vacunarse mientras dure el tratamiento ya que pueden disminuir las defensas inmunológicas.
6. Administrar con precaución a pacientes con elevada carga tumoral con elevado riesgo de lisis tumoral (se recomienda administrar alopurinol e hidratación).
7. El paciente debe estar continuamente monitorizado.
8. En caso de desarrollar algún efecto adverso comunicarlo a su médico o farmacéutico.

HIDROXIUREA

Denominación

Hidroxiurea (DCI), hidroxycarbamida, NSC-3206, SQ-1089, WR-83799.

Clasificación

Grupo L01XX: Otros citostáticos.

Presentación

Cápsulas: 500 mg.

HYDREA. Laboratorios Bristol-Myers Squibb.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente, evitando el calor excesivo.

Reconstitución

No procede.

Estabilidad de las soluciones diluidas

No procede.

Compatibilidad con envases y equipos

No procede.

Vías y formas de administración

Oral, cápsulas o solución extemporánea (dispersar el contenido de la cápsula en agua).

Precauciones en la administración

Tomar preferentemente con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de la comida). Se recomienda hidratación oral adecuada (mínimo 2 l/día) para evitar la nefropatía por ácido úrico. Si el paciente no puede tragar la cápsula entera o si lo prefiere puede dispersarse en un vaso de agua y tomarse inmediatamente. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas, incluyendo la inhalación del polvo una vez abierta la cápsula. En caso de que el polvo de la cápsula se derrame, deberá limpiarse inmediatamente con un paño húmedo desechable, sin esparcir. Limpiar a continuación la superficie con lejía (hipoclorito sódico 10%).

Dosificaciones

a) Habituales:

Vía oral, generalmente en dosis única diaria:

- LMC: Habitual 20-30 mg/kg/día durante un mínimo de 6 semanas. Otros protocolos: monoterapia: dosis de ataque (fase crónica): 30-60 mg/kg/día. Mantenimiento 15-30 mg/kg/día. Terapia combinada con interferón-alfa: ataque 40 mg/kg/día. Mantenimiento 15-30 mg/kg/día.
- Esplenomegalia mieloide-fibrosa: Monoterapia 5-15 mg/kg/día.
- Trombocitemia esencial: Monoterapia: Ataque 25-50 mg/kg/día. Mantenimiento 10-20 mg/kg/día.
- Policitemia vera: Ataque 15-20 mg/kg/día. Mantenimiento 10 mg/kg/día.
- Tumor de cabeza y cuello, cáncer de cérvix (terapia concomitante con radioterapia): 80 mg/kg cada 3 días, empezando al menos 7 días antes de la irradiación y continuando durante la radioterapia e indefinidamente después.

b) En insuficiencia renal:

Si FG entre 10-50 mL/min administrar 50% dosis, si <10 mL/min, administrar 10-20% dosis habitual. En insuficiencia hepática, no es preciso modificar la dosis.

c) Dosis máxima:

- Se ha descrito una dosis máxima tolerable de 800 mg/m² cada 4 horas, hasta un total de 18 dosis (14.400 mg). La mielosupresión fue la toxicidad dosis-limitante.

d) Dosis pediátrica:

Seguridad y eficacia no establecidas.

Indicaciones

- España: Síndromes mieloproliferativos: esplenomegalia mieloide/mielofibrosa (mielofibrosis idiopática), trombocitemia esencial, policitemia vera (cuando la flebotomía sola no controla la enfermedad), leucemias mieloides crónicas (LMC) y síndromes relacionados (en especial, cuando sea necesario un descenso rápido de la leucocitosis, pudiendo resultar eficaz en el caso de resistencias a otras terapias).

Carcinoma de cérvix, carcinoma epidermoide primario de cabeza y cuello: en el tratamiento local, asociado a radioterapia.

- Otras: Anemia drepanocítica, cáncer gastrointestinal, mama, útero, ovario (recurrente, metastásico, inoperable), CNMP, infección VIH, litiasis renal, psoriasis, talasemia, tumor cerebral.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento o a sus componentes (contiene lactosa). Mielosupresión grave. Fallo renal.

b) Relativas:

Embarazo y lactancia. Pacientes con tratamientos de radioterapia previa, mielosupresión, inmunosupresión, anemia previa, insuficiencia renal, antecedentes de gota.

Compatibilidad con otros fármacos

No procede.

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia, anemia, macrocitosis, inmunosupresión). Nadir entre el día 7-10, recuperación día 14-21. Es frecuente la eritropoyesis megaloblástica autolimitante, que es similar a la anemia perniciosa pero que no se relaciona con déficit de fólico o vitamina B12. La macrocitosis inducida por hidroxiurea puede enmascarar el desarrollo de un déficit en ácido fólico. También puede reducir la utilización de hierro por los eritrocitos, sin aparente modificación del tiempo de supervivencia de los eritrocitos. Poco frecuentes: leucemias secundarias.
- Gastrointestinales: Mucositis grave, sobre todo en asociación con radioterapia (toxicidad limitante de la dosis). Náusea y vómitos (también más frecuentes con radioterapia concomitante), diarrea, estreñimiento, anorexia. Ocasionalmente elevación de enzimas hepáticas.
- Dermatológicos: Raramente rash maculopapular, ulceraciones cutáneas, eritema facial y periférico, eritema acral, dermatitis ulcerativa tipo liquen-plano, dermatomiositis, úlceras en extremidades inferiores, alteraciones en uñas. Tras tratamientos prolongados (varios años) se ha descrito hiperpigmentación, atrofia y descamación cutáneas, atrofia y pigmentación en bandas ungueal, pápulas violáceas y rara vez alopecia. Excepcionalmente, cáncer de piel. Puede aparecer eritema post-irradiación en pacientes radiados previamente.
- Renales: Poco frecuentes: elevación del nitrógeno ureico y creatinina plasmática, nefropatía por hiperuricemia; raramente disuria, disfunción tubular renal, cistitis recurrente (tratamientos prolongados).
- Respiratorio: Raros, reacciones pulmonares agudas (infiltrado pulmonar difuso, fibrosis, fiebre).
- SNC: Desorientación, somnolencia, alucinaciones, convulsiones, vértigos, cefaleas, mareos.
- Otros: Neuropatía periférica, hepatotoxicidad y pancreatitis en combinación con antiretrovirales (didanosina y estavudina). Raros: fiebre, escalofríos, malestar general, alteraciones de la fertilidad.

Monitorización

Control hematológico, más frecuente al principio del tratamiento. Control inicial y periódico de función renal (BUN y creatinina) y hepática (también pancreática en pacientes HIV en tratamiento con antiretrovirales). Control de la diuresis.

Farmacología

Actúa inhibiendo la ribonucleótido reductasa, bloqueando la conversión de ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. Así se interrumpe la síntesis de DNA pero hipotéticamente no la de RNA o proteínas, por lo que no se impide el crecimiento celular, pudiendo producirse células megaloblásticas. Agente ciclo-específico: Fase S. El ciclo se detiene en la interfase G1-S, momento en que la sensibilidad a la irradiación es máxima, por lo que el uso concomitante de hidroxiurea y radioterapia tiene una toxicidad sinérgica.

Puede potenciar la actividad de los antiretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa.

Farmacocinética

- Absorción: Oral rápida y buena.
- Distribución: Unión a proteínas plasmáticas 75-80%. Buena distribución a tejidos (intestino, cerebro, pulmón, riñón). Atraviesa BHE y placenta. Difunde a líquido ascítico. Se alcanza la concentración plasmática máxima en 1-4 horas en plasma y en 3 horas en LCR. Volumen de distribución 0,5 L/kg.
- Metabolismo: Es metabolizado en hígado (50%), dando como resultado metabolitos inactivos (urea y dióxido de carbono).
- Eliminación: Eliminación mayoritariamente renal. El 80% de la dosis (50% inalterado y el resto en forma de urea) se recoge en orina en 12 horas. Vía respiratoria: como dióxido de carbono. Vida media de eliminación 2-4,5 horas. Se excreta en leche materna.

Interacciones

CITARABINA: Pérdida de eficacia de citarabina al ser inhibida la ribonucleótido reductasa por la hidroxiurea.

FLUOROURACILO: El uso concomitante puede aumentar la neurotoxicidad de ambos fármacos.

DIDANOSINA Y ESTAVUDINA: Pancreatitis, hepatotoxicidad (también descritas sin la asociación de hidroxiurea).

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

ANTIEMÉTICOS, ANTIHISTÁMINICOS ANTITUSÍGENOS, ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS Y ALCOHOL pueden potenciar el adormecimiento producido por hidroxiurea.

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de un tipo de leucemias, sólo o en combinación con otros.
2. Algunos medicamentos pueden causar problemas cuando se toman conjuntamente con hidroxiurea: comuníquese a su médico qué productos está tomando. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
3. Administración oral: Tome el fármaco con el estómago vacío 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Las cápsulas deben tragarse enteras con abundante agua y no se deben chupar, morder ni masticar. Si no puede tragar la cápsula entera o si lo prefiere así, puede dispersar la cápsula en un vaso de agua y tomarla inmediatamente. Es normal que ciertas partículas no se disuelvan y queden en la superficie.
4. En caso de contacto accidental del polvo de la cápsula con el ojo, piel o mucosas, aclarar el área a fondo con agua y comunicar a su médico. Deben tomarse precauciones para evitar todo contacto con la piel y mucosas, incluyendo la inhalación del polvo una vez abierta la cápsula. En caso de que el polvo de la cápsula se derrame, deberá limpiarse inmediatamente con un paño húmedo desechable, sin esparcir. Limpiar a continuación la superficie con lejía (hipoclorito sódico 10%).
5. Beba líquidos abundantes (2 l. diarios) durante el tratamiento para aumentar la producción de orina y facilitar la eliminación de ácido úrico. No tome bebidas alcohólicas durante el tratamiento).

6. Es muy importante tomar la dosis exacta que le ha prescrito su médico. Si olvida una dosis, no la tome cuando se acuerde: espere a la siguiente dosis en su horario habitual. No tome nunca dos dosis al mismo tiempo.
7. Si vomita inmediatamente después de la toma del medicamento, consulte con su médico.
8. Conserve el medicamento en su propio envase bien cerrado, a temperatura ambiente y evitando el exceso de calor.
9. Consulte con su médico si presenta signos de infección (fiebre, escalofríos, dolor en el pecho, tos, dolor o escozor al orinar, rojeces o hematomas en cualquier parte de su cuerpo) o sangrado no habitual (esputo, orina, piel).
10. Deben evitar el embarazo si usted o su pareja reciben tratamiento con hidroxiurea. Está contraindicada la lactancia.
11. Este medicamento puede producir somnolencia en algunos casos: Precaución al conducir.
12. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 2 días después de la administración del fármaco o de forma habitual en tratamientos continuados. No es necesario con las heces.

IDARRUBICINA

Denominación

Idarrubicina (DCI), 4-demetoxi-daunorrubicina, Imi 30.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Vial: Polvo rojo-anaranjado liofilizado con 5 y 10 mg de Idarrubicina (DCI) clorhidrato. Contiene 100 mg de lactosa.

Los viales tienen presión negativa para minimizar la aerosolización.

Cápsulas: 5, 10 y 25 mg. ZAVEDOS[®]. Laboratorios Kenfarma.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir los viales de 5 y 10 mg de Zavedos[®] con 5 y 10 mL de API respectivamente.

Concentración resultante: 1 mg/mL

Estabilidad: 3 días a TA, PL y 7 días en F, PL.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Inestable en medio alcalino

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,1	TA, PL ó F, PL	NE	4 semanas
	0,01	TA, PL	NE	3 días
G5%	0,1	TA, PL ó F, PL	NE	4 semanas
	0,01	TA, PL	NE	3 días
GS 3,3%/0,33%	0,1	TA, PL	NE	4 semanas
RL	0,1	TA, PL	NE	4 semanas
GS 5%/0,9%	0,001	TA, PL	NE	3 días

Compatibilidad con envases y equipos:

Compatible con polipropileno, PVC y vidrio.

Vías y formas de administración

- Inyección IV: Una vez reconstituido con API administrar lentamente en 10-15 min, a través de un tubo de infusión IV por el que está pasando SF o G5%. Este método reduce el riesgo de flebitis y/o extravasación.
- Perfusión IV intermitente: Diluir en 50 mL SF o G5% (concentración máxima 1 mg/mL) y administrar en 15-30 min. No recomendada en niños. También se ha administrado en perfusiones de 4 horas de duración (SF o G5%).
- Oral: La presencia de alimentos no parece disminuir la biodisponibilidad de la idarrubicina oral, por lo que el fármaco puede administrarse con el estómago vacío o tras una comida ligera.
- No administrar NUNCA subcutánea, intramuscular.

Precauciones en la administración

Administrar protegido de la luz. Evitar extravasación. Vesicante. Puede producir flebitis, celulitis severa y necrosis (días o semanas tras la administración). Antídoto específico DMSO 99%.

Dosificaciones

a) Habituales:

Vía IV:

- Inducción: 12 mg/m²/día IV durante 3 días, en combinación.
- Consolidación: 10-12 mg/m²/día IV durante 2 días.

Vía oral:

LMA inducción a la remisión en pacientes ancianos 30 mg/m²/día durante 3 días en monoterapia o 15-30 mg/m²/día durante 3 días en terapia de combinación.

b) En insuficiencia renal:

Si creatinina >1,2-2 mg/dl, administrar el 50% de la dosis usual y no administrar si creatinina >2 mg/dl.

c) En insuficiencia hepática:

Administrar el 50% dosis si bilirrubina entre 1,2-3 mg/dl y no administrar si bilirrubina >3 mg/dl.

d) Dosis máxima:

En base a las dosis recomendadas según protocolo, la dosis total acumulada en 2 ciclos será de 60-80 mg/m². No se ha establecido una dosis máxima acumulada, pero se ha visto que no hay modificaciones significativas en la función cardíaca para pacientes tratados con una dosis media acumulada de 95 mg/m².

e) Dosis pediátrica:

10 mg/m² durante 3 días.

Indicaciones

Idarrubicina IV:

- España: Leucemia aguda no linfoblástica en adultos para inducción de remisión en primera línea, o en pacientes recidivantes o refractarios. Leucemia aguda linfoblástica en tratamiento de segunda línea en adultos y niños.

- Otros: cáncer de mama, leucemia crónica linfocítica y mielocítica, linfoma no Hodgkin.

Idarrubicina oral:

Inducción a la remisión en pacientes ancianos con LMA, no tratados previamente, cuando la administración IV no pueda ser empleada, por razones médicas (difícil acceso venoso), psicológicas (rechazo al tratamiento IV) o sociales.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento o a otras antraciclinas. Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia. Cardiopatías, insuficiencia renal o hepática graves, infección no controlada. Pacientes que hayan recibido altas dosis de antraciclinas.

b) Relativas:

Administrar con precaución en pacientes con riesgo de cardiopatías, trastorno mieloide, renal o hepático.

Compatibilidad con otros fármacos

Idarrubicina es incompatible con heparina debido a la formación de precipitados. No hay información en la bibliografía consultada sobre la compatibilidad con otros fármacos en el mismo envase.

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Mielosupresión grave (nadir 7-4 días, recuperación 21-24 días) con riesgo de infección y hemorragia severa.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, diarrea, mucositis, dolor abdominal. Alteraciones hepáticas transitorias.
- Cardiotoxicidad: Toxicidad limitante de la dosis. Más frecuente en edad >60 años. Parece ser menos cardiotóxica que otras antraciclinas. Insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias severas (fibrilación atrial), dolor anginoso, infarto de miocardio y reducción sintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La insuficiencia cardíaca y las arritmias son generalmente reversibles y pueden aparecer en casos de anemia, sepsis o sobrecarga de fluidos.
- Dermatológicos: Alopecia, ruborización, reacciones de rellamada a la radioterapia.
- Renales: Hiperuricemia (durante el período de lisis celular), coloración roja de la orina durante 1-2 días (sin significación clínica).
- Locales: Dolor, sensación de quemazón, flebitis.
- Otros: Hipersensibilidad (rash, fiebre).

Monitorización

Cada ciclo hemograma. Control periódico de ácido úrico, función hepática y cardíaca. Se recomienda la administración de alopurinol previo al inicio de la terapia antileucémica para prevenir la hiperuricemia secundaria a la lisis rápida de células leucémicas. La hidratación (>2 l/día) también puede

ser de utilidad. En pacientes hospitalizados puede alcalinizarse la orina mediante la administración de bicarbonato sódico IV.

Farmacología

Es un antibiótico antitumoral derivado de la daunorrubicina, que exhibe mayor actividad pero menor potencial cardiotoxico que otras antraciclinas. Inhibe la síntesis de DNA al intercalarse entre los pares de bases del DNA e inhibir la actividad de la topoisomerasa II. También actúa por producción de radicales libres. Detiene el ciclo celular en G2.

Farmacocinética

- Absorción: Biodisponibilidad oral 30%.
- Distribución: Unión a proteínas plasmáticas 94-97%. Buena distribución a tejidos. Atraviesa BHE. Volumen de distribución 64 l/kg.
- Metabolismo: Es metabolizado en hígado: metabolitos activos (idarrubicinol) e inactivos.
- Eliminación: Eliminación hepatobiliar (8% de la dosis oral y 17% de la IV) y eliminación renal (3% idarrubicina y 13% idarrubicinol aparece en orina después de 4 días). Tras la administración oral, la recuperación en orina es inferior, aproximadamente 5% de la dosis (0,5-0,7% idarrubicina, 4% idarrubicinol). La vida media varía 14-35 h tras la administración oral y 12-27 h tras la administración IV.

Interacciones

Se debe tener en cuenta las descritas para doxorrubicina.

CITARABINA: No altera el aclaramiento de idarrubicina.

TRASTUZUMAB: Se potencia la toxicidad cardíaca.

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de leucemias.
2. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
3. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
4. Administración oral: El fármaco puede administrarse con el estómago vacío o tras una comida ligera. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua y no se deben chupar, morder ni masticar, En caso de contacto accidental del polvo de la cápsula con el ojo, piel o mucosas, aclarar el área a fondo con agua y comunicar a su médico.

5. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
6. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
7. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
8. Deben evitar el embarazo si usted o su pareja reciben tratamiento con idarrubicina. Está contraindicada la lactancia.
9. Es normal que este fármaco tiña la orina de rojo durante 1 ó 2 días después del tratamiento.
10. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 2 días después de la administración del fármaco. No es necesario sobre las heces.

IFOSFAMIDA

Denominación

Ifosfamida (DCI)

Clasificación

Grupo L01A1A. Agentes alquilantes.

Es un análogo estructural de la ciclofosfamida.

Pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas.

Presentación

Vial: Polvo con 1 g de ifosfamida.

2 ampollas de 25 mL de API.

TRONOXAL[®]. Laboratorios Prarfarma.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente.

Por encima de 30°C la ifosfamida licua.

Reconstitución

Reconstituir con 50 mL de API.

Concentración resultante: 20 mg/mL.

Estabilidad: El fabricante aconseja 24 horas en frigorífico por motivos de estabilidad microbiológica.

Estabilidad de las soluciones diluidas

- 7 días a temperatura ambiente y 6 semanas en frigorífico en SF, G5%, RL, GS (0,6-16 mg/mL).

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,6-16	TA F, PL	NE	7 días 6 semanas
	0,6-16	TA F, PL	PVC	7 días 6 semanas
G5%	0,6-16	TA F, PL	NE	7 días 6 semanas
GS	0,6-16	TA F, PL	NE	7 días 6 semanas
RL	0,6-16	TA F, PL	NE	7 días 6 semanas

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos:

Fármaco testado	Concentración fármaco testado (mg/mL)	Concentración de ifosfamida (mg/mL)	Solución	Envase	Estabilidad	C/I
Carboplatino	1	1	API	NE	5 días a TA	C
Carboplatino Etopósido	1 0,2	2	API	NE	7 días a TA	C
Cisplatino	0,2	2	SF	NE	5 días a TA	C
Cisplatino Etopósido	0,2 0,2	2	API	NE	5 días a TA	C
Etopósido	0,2	2	SF	NE	5 días a TA	C
Epirrubicina	1	50	SF	NE	14 días a TA	C
MESNA	3,3	3,3	RL	NE	24 horas a TA y PL	C
	5	5	RL	NE	24 horas a TA y PL	C
	40	50	SF	NE	14 días a TA	C
	1,6	2,6	G5%	PE	8 horas a TA	C
MESNA Epirrubicina	80 0,5	50	SF	NE	50% de pérdida en 7 días a TA	I
Fluorouracil	10	2	SF	NE	5 días a TA	C

b) Compatibilidad de soluciones en Y.

COMPATIBLE: Alopurinol, amifostina, amfotericina B liposomal, aztreonam, bicarbonato sódico, doxorubicina liposomal, etopósido, filgrastim, gemcitabina, granisetron, melfalán, ondansetrón, paclitaxel, tenipósido, tiotepa, vinorelbina.

INCOMPATIBLE: Metotrexato y Cefepime.

Vías y formas de administración

a) Perfusión IV intermitente en 30-120 minutos.

b) Perfusión IV continua en 1- 5 días.

Precauciones en la administración

Mantener al paciente bien hidratado (2 litros de fluidos vía oral o IV) y administrar MESNA antes y durante la administración para paliar la urotoxicidad. La dosis de MESNA a administrar es igual a la dosis de ifosfamida por 0,2, se repite la dosis a las 4 y 8 horas.

La extravasación de la droga no causa necrosis severas en los tejidos ya que es necesaria una activación a priori a nivel hepático.

Dosificaciones

a) Habituales:

- 1,2 mg/m² IV perfusión 30 m. durante 5 días, cada 3-4 semanas (dosis estándar). MESNA 120 mg/m² a las 0, 4 y 8 h.
- 3,6 mg/m² IV perfusión 30 m. durante 2 días, cada 3-4 semanas. MESNA 750 mg/m² a las 0, 4 y 8 h.
- 10-12 mg/m² IV infusión continua de 5 días, con dosis iguales o mayores de MESNA.

b) Dosis máxima:

No disponible.

c) Dosis pediátrica:

No disponible.

Indicaciones

- Sarcoma de partes blandas y huesos.
- Carcinoma de células germinales de testículo.
- Cáncer de pulmón microcítico.
- Carcinoma de ovario.
- Cáncer de vejiga.
- Carcinoma de cérvix uterino.
- Linfomas No Hodgkin.
- Cáncer de mama (no autorizado en España).

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad, embarazo, depresión medular, cistitis hemorrágica y porfiria.

b) Relativas:

Tratamiento previo con radioterapia o quimioterapia.

Precaución en insuficiencia renal y hepática.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: Dosis-limitante. Depresión medular. Es menos mielosupresora que la ciclofosfamida.
- Digestivos: Náuseas y vómitos frecuentes, rara vez graves (profilaxis antiemética). Elevación pasajera enzimas hepáticos.
- Urológicos: Cistitis hemorrágica y no hemorrágica. Es el efecto adverso más importante (más urotóxico que ciclofosfamida). Se disminuye la frecuencia de aparición de este efecto con una correcta pauta de hidratación y administración de sustancias con grupos sulfhidrilo (Ej.: MESNA, N-acetil-cisteína). A dosis elevadas puede producir azotemia y necrosis tubular aguda.
- Dermatológicos: Alopecia frecuente, pero reversible. Raramente mucositis.

- Otros: A dosis elevadas puede producir neurotoxicidad (letargia y confusión).

Antes de cada ciclo sería necesario hacer un hemograma completo, función hepática y análisis de orina.

Farmacología

La ifosfamida debe ser transformada por el sistema microsomal hepático para ser activada. Los metabolitos activos se unen covalentemente a proteínas y ADN.

Farmacocinética

El Vd es de 0,5-0,8 l/Kg.

Metabolismo, es activado por metabolización hepática. Eliminación mayoritariamente por vía renal. El $t_{1/2}$: 13,8-15.2 h.

Interacciones

CISPLATINO. Aumento de la toxicidad de Ifosfamida.

CENTROFENOXINA. Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad.

CLORPROMAZINA. Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad.

PREDNISONA. Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad.

SUCCINILCOLINA. Potenciación de apnea prolongada.

SULFONILUREAS. Aumento de la hipoglucemia.

TRİYODOTIRONINA. Aumento de efectos terapéuticos y toxicidad.

ANTICOAGULANTES CUMARINICOS. Potenciación del efecto anticoagulante.

FENOBARBITAL. Riesgo de encefalopatía.

Información al paciente

1. Beber abundantes líquidos mientras dure el tratamiento.
2. Puede provocar alopecia temporalmente mientras dura el tratamiento.
3. Pueden provocar esterilidad.
4. No administrar durante el embarazo ya que puede provocar daños en el feto.
5. Este medicamento puede provocar náuseas, vómitos, confusión, depresión, manchas en la piel, fiebre, tos, dificultad al respirar, si persisten comuníquelo a su médico.

IMATINIB

Denominación

Imatinib mesilato (DCI). STI571.

Clasificación

L01XX. Otros citostáticos.

Presentación

GLIVEC. Cápsulas de 100 mg. Laboratorios Novartis.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente.

Reconstitución

No procede.

Estabilidad de las soluciones diluidas

No procede.

Compatibilidad con envases y equipos

No procede.

Vía de administración

Vía oral.

Precauciones en la administración

Administrar una vez al día con agua y en las comidas.

Dosificaciones*a) Habituales:*

- Leucemia mieloide crónica. Iniciar con 400 mg/día. Si no aparece toxicidad se puede incrementar hasta 600 mg/día hasta alcanzar el efecto deseado.
- Leucemia mieloide crónica en fase acelerada o blástica. Iniciar con 600 mg si no aparece toxicidad se puede incrementar hasta 800 mg/día hasta alcanzar el efecto deseado.

Los incrementos de dosis en LMC se considerarán en los pacientes sin respuesta hematológica (después de al menos tres meses de tratamiento) o que experimenten progresión (en cualquier momento).

- Tumor del estroma gastrointestinal CD17 (+). Dosis de 400-600 mg/día.

b) Especiales:

IR: No se ha establecido la seguridad y eficacia en este grupo poblacional.

IH:

- No se recomienda su administración cuando:

Transaminasas >5 x límite superior norma institucional (LSNI) o bilirrubina >3 x LSNI.

- Se recomienda reducir la dosis de 400 mg/día a 300 mg/día y de 600 mg/día a 400 mg/día cuando la concentración de transaminasas y bilirrubina se sitúan en:

Transaminasas $<2,5$ x LSNI y bilirrubina $<1,5$ x LSNI.

Retención de fluidos: No administrar el imatinib hasta resolución del episodio.

Mielosupresión:

1º Leucemia mieloide crónica → Dosis inicial de 400 mg/día.

Si [neutrófilos] $<1 \times 10^9/L$ y/o [plaquetas] $<50 \times 10^9/L$.

- Detener la administración de imatinib hasta que: [neutrófilos] $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y [plaquetas] $\geq 75 \times 10^9/L$.

- Posteriormente reiniciar el tratamiento con 400 mg/día.

- Si sufre recaída, dejar de tomar imatinib hasta recuperación de neutrófilos y plaquetas. Reiniciar posteriormente con 300 mg/día.

2º Leucemia mieloide crónica en fase blástica o acelerada → Dosis inicial de 600 mg/día.

Si tras el primer ciclo de tratamiento se obtienen unas concentraciones plasmáticas de [neutrófilos]

$\leq 0,5 \times 10^9/L$ y/o [plaquetas] $\leq 10 \times 10^9/L$.

- Reducir la dosis a 400 mg si la citopenia no esta relacionada con la leucemia.

- Reducir la dosis a 300 mg si la citopenia persiste durante más de dos semanas.

- Si la citopenia persiste durante más de cuatro semanas y no está relacionada con la leucemia, detener la administración de imatinib.

Se recomienda una dosis de 300 mg si: [neutrófilos] $\geq 1 \times 10^9/L$ y [plaquetas] $\geq 20 \times 10^9/L$.

c) *Pediatría:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia en la población infantil.

d) *Dosis máxima:*

No hay información en la bibliografía consultada.

Indicaciones

Aprobadas en España:

Tratamiento de pacientes adultos con leucemia mieloide crónica (LMC), cromosoma Filadelfia positivo (Bcr-Abl), en fase crónica tras el fallo del tratamiento interferón alfa, en fase acelerada o crisis blástica.

Tratamiento de pacientes adultos con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) malignos no resecables y/o metastásicos kit (CD17) positivos.

No aprobadas: gliomas, cáncer microcítico de pulmón, cáncer de próstata y cáncer de mama.

Contraindicaciones

a) *Absolutas:*

Pacientes con hipersensibilidad al fármaco o sus componentes.

b) *Relativas:*

Pacientes con mielosupresión.

Pacientes con infecciones víricas o bacterianas.

Insuficiencia renal o hepática.

Alteraciones gastrointestinales.

No se recomienda la lactación, ya puede pasar a la leche materna.

Puede afectar al feto, por lo que no se recomienda su administración en mujeres embarazadas.

Compatibilidad con otros fármacos

No procede.

Efectos adversos

- Hematológicos: Necrosis medular, hemorragias, mielosupresión (trombocitopenia, neutropenia y anemia), neutropenia febril, pancitopenia.
- Cardiovasculares: Retención de fluidos con edemas superficiales (periorbitales y de miembros inferiores), siendo estas dosis dependiente y muy frecuentes.
- Sistema Nervioso Central: Dolor de cabeza, mareos, alteraciones del gusto, parestesia, insomnio, neuropatía periférica, hipoestesia, somnolencia, fatiga.
- Gastrointestinales: Siendo muy frecuente la aparición de náuseas, vómitos, diarrea, y menos frecuente dolor abdominal, dispepsia, anorexia.
- Endocrino/metabólicas: Ganancia de peso (hipokalemia, hiperuricemia, hiponatremia).
- Musculoesquelético: La aparición de espasmos, calambres musculares y dolor músculoesquelético es muy frecuente.
- Oculares: Conjuntivitis, aumento del lagrimeo, irritación ocular, visión borrosa, hemorragia conjuntival (poco frecuente).
- Otros: Dermatológicos, respiratorios, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad con elevación de transaminasas, infecciones (poco frecuentes), auditivos (poco frecuentes).

Monitorización toxicidad

Recuento hematológico completo y análisis de la función hepática.

Farmacología

Imatinib es un inhibidor de la proteína tirosina-kinasa que inhibe de forma potente la Bcr-Abl tirosina kinasa in vitro, a nivel celular e in vivo, el compuesto inhibe selectivamente la proliferación e induce la apoptosis en las líneas celulares Bcr-Abl positivo así como en las células leucémicas nuevas de la LMC cromosomas Filadelfia positivo y en pacientes con LLA.

In vivo el compuesto muestra actividad antitumoral como agente único en modelos animales utilizando células tumorales Bcr-Abl positivos. Además, el imatinib es un potente inhibidor del receptor tirosina-kinasa para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (FCDP) y factor de células troncales (FCT).

La capacidad del imatinib para inhibir la actividad tirosina kinasa se relaciona con capacidad para bloquear el acceso del ATP y prevenir los procesos de fosforilización.

Farmacocinética

- Absorción: Biodisponibilidad oral del 98%, con amplia variabilidad interindividual. Si se administra junto con una comida rica en grasa, la tasa de absorción del imatinib se reduce mínimamente (11% de reducción en el C_{max} y prolongación de 1,5 del t_{max}) comparado con la administración en ayunas.
- Distribución: Unión a proteínas plasmáticas del 95% (α1-glicoproteína y la albúmina). El pico de concentración plasmática aparece a las 4 horas.
- Metabolismo: Principalmente a nivel hepático a través del citocromo P450-3A4, siendo su principal metabolito circulante una piperazina N-desmetilada con potencia similar al compuesto de partida. t_{1/2} oscila entre 13-18 horas.
- Eliminación: A nivel renal se excreta el 13%. Aproximadamente el 5% aparece inalterada en la orina. Por las heces se elimina el 70%, donde el 20% aparece inalterado.

En base a los análisis farmacocinéticos poblacionales, se ha observado un pequeño efecto de la edad en el volumen de distribución (aumento del 12% en pacientes >de 65 años), aunque no parece ser que tenga relevancia clínica.

Interacciones

CLARITROMICINA: Incrementa la concentración plasmática del imatinib.

CICLOSPORINA: Incrementa la concentración de ciclosporina.

ERITROMICINA: Incrementa la concentración plasmática del imatinib.

ITRACONAZOL: Incrementa la concentración plasmática del imatinib.

KETOCONAZOL: Incrementa la concentración plasmática del imatinib.

FENITOINA: Disminuye la concentración plasmática del imatinib.

PIMOZIDA: Incrementa la concentración plasmática de la pimozida.

SIMVASTATINA: Incrementa la concentración plasmática de la simvastatina.

WARFARINA: Incrementa el riesgo de sangrado.

TRIAZOLO-BENZODIAZEPINAS: Incrementa la concentración plasmática de estos fármacos.

DIHIDROPIRIDINAS: Incrementa la concentración plasmática de las dihidropiridinas.

Información al paciente

1. No tomar este fármaco en caso de hipersensibilidad al mismo.
2. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
3. Puede ocasionar daños al feto.
4. Tomar la medicación con agua y alimentos.
5. Si se olvida una dosis, se la debe tomar lo antes posible. Si está próxima a la siguiente dosis, esperar hasta entonces. No tomar dosis extras para compensar posibles olvidos.
6. En caso de aparecer efectos adversos como náuseas, vómitos, dolor de cabeza, coloración de la orina, etc. consultar con su médico o farmacéutico.
7. Este tratamiento puede ocasionar mareos con frecuencia y muy raramente visión borrosa, por lo que se ha de tener precaución al conducir.

INTERFERÓN ALFA 2a

Denominación

Interferón alfa-2a (DCI).

Clasificación

L03AB: Interferones.

Presentación

INTERFERÓN ALFA-2A VIAL 18 MILL UI/3 mL. Laboratorios Roche Farma (Roferon A[®]).

INTERFERÓN ALFA-2A JER FREC 4,5 MILL UI/0,5 mL. Laboratorios Roche Farma (Roferon[®]).

INTERFERÓN ALFA-2A JER PREC 3 MILL UI/0,5 mL. Laboratorios Roche Farma (Roferon A[®]).

Almacenamiento

Conservar en frigorífico.

Vías y formas de administración

- a) Vía SC
- b) Vía IM.

Precauciones en la administración

Las pautas de dosis altas (>18 MUI/día) debe iniciarse escalonadamente según el siguiente esquema: días 1-3, 3 MUI/día; días 4-6, 9 MUI/día; días 7-9, 18 MUI/día; días 10-84, 36 MUI/día.

La vía subcutánea es la preferente. Con el fin de minimizar los efectos secundarios, es aconsejable la administración al acostarse. Se recomienda alternar los puntos de inyección para evitar reacciones locales.

Dosificación

a) Habituales:

Politerapia, monoterapia.

- 1,5-3 MUI/día (SC o IM) durante 16-24 semanas.
- 1,5-3 MUI/3 veces/semana (SC o IM), durante 6 meses.
- 9 MUI/día (SC o IM) (inicio progresivo), durante 8-12 semanas.
- 9 MUI/3 veces/semana (SC o IM) (inicio progresivo), hasta 18 meses.
- 18-36 MUI/día (SC o IM) (inicio progresivo), durante 8-12 semanas.
- 18-36 MUI/3 veces/semana (SC o IM), durante 10-40 meses.
- 6 MUI/m²/día (SC o IM), durante los días 22 a 26 del ciclo de 28 días del esquema CHOP.
- 3-18 MUI/3 veces/semana (SC o IM), durante 3-12 meses.

- 1,5-3 MUI/3 veces/semana (SC o IM), durante 18 meses.

b) Pediátricas:

2,5-5 MUI/m²/día (IM) (leucemia mieloide crónica).

c) Insuficiencia renal:

No se precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal.

d) Insuficiencia hepática:

No se precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática.

Indicaciones

- Autorizadas en España: Tricoleucemia, sarcoma de Kaposi con CD4>250/mm³, leucemia mieloide crónica con cromosoma Filadelfia positivo, linfoma cutáneo de células T, linfoma no Hodgkin folicular, carcinoma avanzado de células renales, melanoma maligno. Hepatitis B crónica, hepatitis C crónica.
- Otras posibles indicaciones: Carcinoma hepatocelular.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al preparado, cardiopatía grave o historia de enfermedad cardíaca, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática grave, disfunción mieloide grave, convulsiones, trastornos del SNC no controlados, hepatitis C avanzada con descompensación o cirrosis hepática, hepatitis crónica en pacientes tratados con inmunosupresores.

b) Relativas y precauciones:

Pacientes con enfermedad o hepatitis autoinmunes, pacientes con depresión o tendencias suicidas, pacientes con mielosupresión o tratados con fármacos mielosupresores, pacientes con insuficiencia hepática o renal, pacientes con enfermedad cardíaca, pacientes con alteraciones del SNC, diabetes mellitus o alteraciones no controladas de la función tiroidea.

Efectos adversos

- Los efectos secundarios relacionados con la administración de interferón alfa-2a son frecuentes (100% de pacientes), aunque generalmente leves ya que sólo el 3-11% deben suspender el tratamiento.
- Alérgicos/dermatológicos: Frecuentemente erupción exantemática y alopecia.
- Cardiovasculares: Ocasionalmente edema, hipotensión, sofocos, dolor anginoso.
- Digestivos: Frecuentemente anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, disgeusia, dolor abdominal, sequedad de boca, gingivitis. Ocasionalmente gingivitis, estreñimiento.
- Genitourinarios: Frecuentemente proteinuria, aumento de la creatinina y la urea séricas.
- Hepatobiliares: Frecuentemente elevación de transaminasas, LDH, FA, bilirrubina.
- Neurológicos: Frecuentemente cefalea, mareos, parestesia.
- Osteomusculares: Frecuentemente mialgia, artralgia.
- Psicológicos/psiquiátricos: Frecuentemente astenia, malestar general, depresión, amnesia, confusión.
- Respiratorios: Frecuentemente disnea, tos, sequedad orofaríngea.
- Raramente infiltrado pulmonar (suspender el tratamiento).

- Hematológicos: Frecuentemente leucopenia, anemia y trombocitopenia (limitante de dosis). Suspender el tratamiento si neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ o plaquetas $< 25.000/\text{mm}^3$.
- Otros: Característicamente síndrome pseudogripal con síntomas gripales, fiebre, cefalea, fatiga, escalofríos, taquicardia. Alteraciones tiroideas, insuficiencia renal aguda, visión borrosa, rinitis, sordera.

Monitorización de la toxicidad

Determinaciones periódicas del hemograma (neutropenia, trombocitopenia), ionograma, glucemia, tiempo de protrombina, TSH, función hepática y renal.

Radiografía torácica, electrocardiograma (cardiopatía preexistente).

Síntomas de toxicidad (fatiga, rash, cambios en el estado de ánimo, síntomas gastrointestinales).

Examen oftalmológico en pacientes con cambios visuales.

Farmacología

El mecanismo de acción antitumoral es desconocido, aunque se ha observado la aparición de alteraciones en células tumorales tratadas (reducción del ADN, ARN y de la síntesis proteica). Ejerce una actividad antiproliferativa in vitro frente a diversos tumores humanos. También posee actividad antivírica al inducir en las células un estado de resistencia a las infecciones víricas, y modular la rama efectora del sistema inmunitario para neutralizar los virus y eliminar las células infectadas por ellos.

Farmacocinética

- Absorción: Biodisponibilidad SC o IM superior al 80%. T_{max} es de 3,8 h para la vía IM y 7,3 horas para la vía SC.

- Distribución: V_d 0,22-0,751/kg.

- Eliminación: Se elimina principalmente por excreción renal aunque una pequeña parte puede sufrir metabolismo hepático y excreción biliar, t_{1/2}: 3,7-8,5 horas.

Interacciones

ANTICOAGULANTES ORALES: Prolongación de tiempo de protrombina por inhibición del metabolismo hepático.

IECAS: (Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina). Aparición de reacciones hematológicas graves (neutropenia, trombocitopenia).

TEOFILINA: Aumento de las concentraciones séricas de teofilina por inhibición del metabolismo hepático.

ZIDOVUDINA: Aumento del riesgo de toxicidad hematológica.

FLUFENAZINA + PAROXETINA: Aumento del riesgo de parkinsonismo.

AINES: Reducción potencial de la eficacia del IFN.

FENOBARBITAL: Aumento de fatiga y letargia.

DEPRESORES DEL SNC: Aumento de la depresión del SNC.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Este medicamento puede producir cambios en su estado de ánimo y depresión. Informe a su médico si es propenso a padecer estos trastornos.
3. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, cambios en el ritmo de los latidos del corazón, dolor en el pecho, adormecimiento de manos o pies, cansancio o debilidad inusual.
4. Administrar al acostarse para disminuir los efectos secundarios. Rotar los puntos de inyección, para prevenir la aparición de reacciones locales; si apareciesen, aplicar compresas frías varias veces al día durante 15 minutos. Olvido de dosis: inyectar tan pronto como sea posible antes de 12 horas. Si ya ha transcurrido este tiempo, no administrar y esperar a la siguiente dosis según el horario habitual. NO administrar dos dosis al mismo tiempo.
5. Este tratamiento puede producir síntomas parecidos a la gripe, especialmente al inicio, que suele mejorar a las 2-4 semanas. Para aliviarlo su médico le recetará un analgésico.
6. Comunique a su médico si está tomando otros medicamentos: fenobarbital, teofilina, vidarabina, zidovudina o antiinflamatorios.
7. Conserve el medicamento en frigorífico y sáquelo 1 hora antes de la administración, manteniéndolo entonces en un lugar limpio a temperatura ambiente para que se atempere.

INTERFERÓN ALFA 2b

Denominación

Interferón alfa-2b (DCI).

Clasificación

L03AB02: Interferones.

Presentación

INTERFERÓN ALFA-2B VIAL 3 MILL UI/0,5 mL. Laboratorios Schering Plough (Introna[®]).

INTERFERÓN ALFA-2B VIAL 5 MILL UI/0,5 mL. Laboratorios Schering Plough (Introna[®]).

INTERFERÓN ALFA-2B VIAL 10 MILL UI/1 mL. Laboratorios Schering Plough (Introna[®]).

INTERFERÓN ALFA-2B VIAL LIOF 18 MILL/UI. Laboratorios Schering Plough (Introna[®]).

INTERFERÓN ALFA-2B PLUMA 18 MILL UI/1,2 mL. Laboratorios Schering Plough (Introna[®]).

INTERFERÓN ALFA-2B PLUMA 30 MILL UI/1,2 mL. Laboratorios Schering Plough (Introna[®]).

INTERFERÓN ALFA-2B PLUMA 60 MILL UI /1,2 mL. Laboratorios Schering Plough (Introna[®]).

Almacenamiento

Conservar en frigorífico protegido de la luz.

Vías y formas de administración

- a) Inyección SC.
- b) Inyección IM.
- c) Infusión IV corta (15-30 min).

Precauciones en la administración

La vía subcutánea es la preferente. Con el fin de minimizar los efectos secundarios, es aconsejable la administración al acostarse. Se recomienda alternar los puntos de inyección para evitar reacciones locales.

Dosificación

a) Habituales:

Politerapia, monoterapia.

- 20 MUI/m²/día (IV), 5 días/semana, durante 1 mes. Seguir con 10 MUI/m²/día (SC); 3 veces/semana, durante 48 semanas.
- 5 MUI/día, 3 veces/semana, durante hasta 18 meses.
- 2 MUI/m²/día (SC o IM), 3 veces/semana.
- 30 MUI/m²/día (SC o IM), 3 veces/semana.
- 3 MUI /m²/día (SC), 3 veces/semana, durante 3-6 meses.
- 10 MUI/día (SC) (máximo 20 MUI/día).
- 4-5 MUI/m²/día (SC).

b) Pediátricas:

Su seguridad y eficacia en pediatría no han sido establecidas excepto para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

c) Insuficiencia renal:

No precisa ajuste de dosis en insuficiencia renal.

d) Insuficiencia hepática:

No precisa ajuste de dosis en insuficiencia hepática.

Indicaciones

Autorizadas en España: mieloma múltiple en pacientes con remisión tras quimioterapia de inducción, tricoleucemia, sarcoma de Kaposi ($CD4 > 250/mm^3$), leucemia mieloide crónica, linfoma folicular, tumor carcinoide, melanoma maligno.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al preparado, embarazo y lactancia.

b) Relativas y precauciones:

Historia de enfermedad cardiovascular insuficiencia renal, insuficiencia hepática, trastornos psiquiátricos (depresión grave, tendencias suicidas), pacientes con mielosupresión (neutrófilos $< 500/mm^3$; plaquetas $< 25.000/m^3$) o tratados con fármacos mielosupresores, pacientes con insuficiencia hepática (SGOT > 5 veces valor normal) o renal (SCr > 2 mg/dL), pacientes con enfermedad autoinmune, pacientes con alteraciones del SNC, diabetes o alteraciones no controladas de la función tiroidea, trastornos de la coagulación, artritis reumatoide, psoriasis, pacientes con trasplante renal.

Efectos adversos

- Los efectos secundarios relacionados con la administración de interferón alfa-2b son frecuentes (100% de pacientes), aunque generalmente leves.
- Alérgicos/dermatológicos: Frecuentemente alopecia, rash, dermatitis, prurito, sequedad de piel y mucosas.
- Cardiovasculares: Ocasionalmente hipotensión, taquicardia, arritmia, dolor anginoso y miocardiopatía. Sintomatología Raynaud-like.
- Digestivos: Frecuentemente anorexia, náuseas, diarrea, disgeusia, dolor abdominal. Ocasionalmente gingivitis, estreñimiento, dispepsia, sequedad de boca.
- Genitourinarios: Frecuentemente proteinuria, aumento de la creatinina y la urea séricas. Insuficiencia renal aguda en trasplantados renales.
- Hepatobiliares: Frecuentemente elevación de transaminasas, LDH, FA, bilirrubina.
- Neurológicos: Cefaleas, mareos, somnolencia, insomnio, parestesia, convulsiones.
- Osteomusculares: Muy frecuentemente mialgia, artralgia. Raramente rabdomiolisis, miastenia gravis, polimiositis, debilidad muscular. Agravamiento de la artritis reumatoide.
- Psicológicos/psiquiátricos: Frecuentemente astenia, depresión, amnesia, confusión.
- Respiratorios: Disnea, tos, rinitis, rinorrea, sinusitis, faringitis, congestión nasal. Raramente infiltrado pulmonar, neumonitis y neumonía.

- Hematológicos: Frecuentemente leucopenia, anemia y trombocitopenia (limitantes de dosis), especialmente a dosis altas (>10MUI/día). Anemia hemolítica.
- Otros: Característicamente síndrome pseudogripal con síntomas gripales, fiebre, cefalea, fatiga (limitante de dosis), escalofríos, taquicardia. Alteraciones tiroideas (hipotiroidismo, hipertiroidismo), hipertrigliceridemia, alteraciones hidroelectrolíticas, síndrome de secreción inadecuada de ADH, pérdida de peso. Hemorragia en retina.

Monitorización de la toxicidad

Determinaciones periódicas del hemograma (neutropenia, trombocitopenia), ionograma, glucemia, tiempo de protrombina, TSH, función hepática y renal, tensión arterial (hipotensión).

Radiografía torácica (infiltrados pulmonares, neumonía), electrocardiograma (cardiopatía preexistente).

Síntomas de toxicidad (fatiga, rash, cambios en el estado de ánimo, síntomas gastrointestinales).

Examen oftalmológico previo al inicio del tratamiento en pacientes con diabetes o hipertensión y en aquellos pacientes en que aparezcan alteraciones visuales durante el tratamiento.

Farmacología

Es un fármaco antiviral y antineoplásico producido mediante técnicas de recombinación con DNA. A nivel celular, interviene en la activación de las defensas fisiológicas y en el control del crecimiento celular.

Farmacocinética

- Absorción: Se desconoce la biodisponibilidad. T_{max} (SC; IM): 3-12 horas.
- Distribución: Se desconoce el volumen de distribución.
- Eliminación: Se metaboliza principalmente en el riñón durante la reabsorción tubular. t_{1/2}: 2-3 horas.

Interacciones

ANTICOAGULANTES ORALES: Prolongación de tiempo de protrombina por inhibición del metabolismo hepático.

ALDESLEUKINA: Aumento de reacciones de hipersensibilidad.

FLUOROURACILO: Aumento de concentraciones séricas de 5-FU con posible aumento de toxicidad.

TEOFILINA: Aumento de las concentraciones séricas de teofilina por inhibición del metabolismo hepático.

VACUNAS CON MICROORGANISMOS VIVOS: La vacunación con microorganismos vivos puede producir infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos por fármacos antineoplásicos.

ZIDOVUDINA: Aumento del riesgo de toxicidad hematológica.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
3. Este medicamento puede producir cambios en su estado de ánimo y depresión. Informe a su médico si es propenso a padecer estos trastornos.
4. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, cambios en el ritmo de los latidos del corazón, dolor en el pecho, adormecimiento de manos o pies, cansancio o debilidad inusual, pérdida de peso, sequedad de boca, nariz o garganta, cambios en el sentido del gusto.

IRINOTECAN

Denominación

Irinotecan (DCI), camptotecina-11, CPT-11.

Clasificación

Grupo L01XX: Otros citostáticos.

Presentación

Vial solución: 40 mg/2 mL y 100 mg/5 mL de clorhidrato de irinotecan trihidratado. Excipientes: D-sorbitol, ácido láctico, hidróxido sódico.
CAMPTO (Lab. Aventis).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

No procede.

Estabilidad de las soluciones diluidas:

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,12-1	F, PL	PVC, vidrio	4 días
	0,12-1	TA, PL	PVC, vidrio	6 horas
G5%	0,12-1	F, PL	PVC, vidrio	4 días
	0,12-1	TA, PL	PVC, vidrio	6 horas

Compatibilidad con envases y equipos

Compatible con PVC y cristal.

Vías y formas de administración

a) Perfusión IV intermitente: Diluir en 250 mL SF o G5% y administrar en 30-90 min. (concentración final 0,12-1,1mg/mL).

Precauciones en la administración

No administrar en bolus ni en un tiempo de perfusión inferior a los 30 minutos. La extravasación resulta irritante. Puede producirse síndrome agudo de tipo colinérgico (calambres abdominales, sudoración profusa, salivación, lacrimeo), para el que se recomienda administrar sulfato de atropina (0,25 mg vía

subcutánea). Si ha aparecido este síndrome tras la administración de una dosis, es aconsejable administrar atropina como profilaxis en las siguientes perfusiones.

Dosificaciones

a) Habituales:

Monoterapia: 200-350 mg/m²/día IV, cada 3 semanas.

Otros protocolos: 100-150 mg/m² IV semanal durante 4 semanas consecutivas, repetir cada 6 semanas.

Poliqumioterapia: En combinación con 5-fluorouracilo y leucovorin, irinotecan 125-180 mg/m².

b) En insuficiencia hepática:

No administrar si bilirrubina es >1,5 veces el límite superior del superior del rango normal. En insuficiencia renal parece no ser necesario ajuste de la dosis, aunque no hay estudios con esta población.

c) Dosis máxima:

En monoterapia 500 mg/m².

d) Dosis pediátrica:

Uso no establecido en niños.

Indicaciones

- España: Tratamiento en segunda línea de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico en los que ha fracasado un régimen de tratamiento establecido que contiene 5-fluorouracilo.
- Otras: cáncer de mama, ovario y pulmón microcítico.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento o a los componentes del producto. Enfermedad crónica del intestino o/y obstrucción intestinal. Bilirrubina >1,5 veces límite superior del rango. Insuficiencia grave de la médula ósea.

b) Relativas:

Embarazo y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (si bilirrubina entre 1-1,5 veces el límite superior del rango aumenta el riesgo de neutropenia grave), e insuficiencia renal (el laboratorio fabricante advierte que no hay estudios en esta población).

También precaución en edad >65 años y en pacientes que hayan recibido radiación pélvica/abdominal previa. Ajustar la dosis en mielosupresión (no administrar hasta recuento de neutrófilos >1.500 células/mm³) y retrasar la administración hasta desaparición completa de síntomas gastrointestinales (especialmente diarrea) si aparecen.

Compatibilidad con otros fármacos

No hay información en la bibliografía consultada sobre la compatibilidad en el mismo envase con otros fármacos.

No se recomienda mezclar con otros fármacos.

Efectos adversos

- Hematológicos: Dosis-limitante. Nadir 8 días. Sobre todo neutropenia, más raro anemia y trombocitopenia.
- Gastrointestinales: Toxicidad limitante de la dosis. Náuseas y vómitos (se recomienda administración de antagonistas HT-3), estomatitis, flatulencia, pancreatitis, constipación. Se puede presentar síndrome colinérgico con diarrea precoz, dentro de las primeras 24 horas. La diarrea tardía (a partir de las 24 horas, generalmente a los 5 días de la dosis) es el efecto adverso más frecuente y puede llegar a ser grave y prolongada, con riesgo de deshidratación. Se recomienda la administración precoz de loperamida a dosis altas (4 mg al inicio y 2 mg cada 2 horas durante un mínimo de 12 horas y hasta desaparición de la diarrea). Esta medida junto con la abundante hidratación oral y reposición adecuada de electrolitos, reduce su gravedad. También puede aparecer alteración de los enzimas hepáticos y anorexia.
- Neurológicos: En el síndrome agudo de tipo colinérgico, la diarrea precoz se acompaña de hipersudoración, calambres abdominales, lacrimo, miosis, hipersalivación y otros trastornos.
- Dermatológicos: Alopecia frecuente, que llega a ser total en la mitad de los casos. Rash, reacciones de sensibilización en el lugar de la infusión (poco frecuentes).
- Otros: Disnea, tos, neumonitis, insomnio, cefalea, astenia, mareo.

Monitorización

Realizar controles periódicos del cuadro hemático, función hepática y electrolitos. El riesgo de diarrea es superior en pacientes que han recibido radioterapia abdominal. Hay que tener en cuenta que está descrita una correlación entre diarrea grave y neutropenia. Si se presenta diarrea grave, el riesgo de fiebre e infecciones aumenta, pero todavía más en caso de neutropenia concomitante. La diarrea aparece generalmente antes que el nadir, por lo que en caso de diarrea tardía, además de loperamida es aconsejable administrar profilácticamente antibióticos de amplio espectro vía oral (quinolonas).

Farmacología

Inhibición de la topoisomerasa I: Esta enzima cataliza la rotura y posterior reparación de la cadena de DNA. Los derivados de camptotecina se unen específicamente a la topoisomerasa I impidiendo su liberación del DNA al que queda unido de forma covalente. Los enzimas de replicación colisionan con el complejo camptotecina-topoisomerasa I-DNA al progresar la horquilla de replicación, causando la rotura de la doble cadena y la muerte celular. La actividad citotóxica requiere la replicación del DNA: agente específico de fase S.

Farmacocinética

- Distribución y metabolismo: Irinotecan se hidroliza en los tejidos (principalmente en hígado) por acción de una carboxiesterilasa, dando lugar al derivado SN-38 que presenta mayor actividad. En el plasma el SN-38 se encuentra en un 80% en forma de lactona (forma activa) mientras que el irinotecan aparece como lactona sólo en el 25% de su concentración total. Ambos son susceptibles de hidrólisis pH dependiente de este anillo de lactona activo a la forma carboxilo inactivo. Unión a proteínas plasmáticas 65% irinotecan y 95% SN-38. Volumen de distribución elevado (110-255 l/m²).

- Eliminación: Vida media terminal 14,2 h irinotecan y 13,8 h SN-38. Eliminación urinaria en 24 horas 10-26% de la dosis para irinotecan y no significativa para SN-38. Este metabolito activo se elimina principalmente por vía biliar tras glucuronoconjugación.

Interacciones

OTROS ANTINEOPLÁSICOS: Posible potenciación de efectos adversos. Oxaliplatino: aumento del riesgo de síndrome colinérgico.

CICLOSPORINA: Disminución del aclaramiento de irinotecan, pudiendo ser necesario modificar la posología.

DEXAMETASONA Y TOBRAMICINA: Aumento del riesgo de linfocitopenia y/o hiperglucemia.

PROCLORPERAZINA: Cuando se administran el mismo día, puede aumentar la incidencia de acatisia.

AGENTES BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES: El laboratorio fabricante advierte de la posibilidad de interacción.

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de tumores de colon y recto.
2. Notifique al médico si aparece fiebre, signos de infección, deshidratación o debilidad.
3. Comunique a su médico los fármacos que está tomando, sobre todo si se trata de laxantes o diuréticos. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
4. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
5. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
6. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
7. También puede producir diarrea, en caso de producirse su médico le dará un tratamiento específico. Deberá tomar abundantes líquidos mientras dure esta diarrea.
8. Si planea tener un hijo: consulte con su médico, pues se debe evitar el embarazo si está siendo tratado con este fármaco.
9. Está contraindicada la lactancia.
10. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 2 días después de la administración del fármaco. Sobre las heces no es necesaria ninguna precaución.

LOMUSTINA

Denominación

Lomustina, CCNU.

Clasificación

Grupo L01AD: Agentes Alquilantes.

Antineoplásico del grupo de las nitrosoureas.

Presentación

Cápsulas de 40 mg.

BELUSTINE[®] Medicamento extranjero (comercializado en Francia).

Almacenamiento

Almacenar en lugar fresco y seco protegido de la luz.

Reconstitución

No procede.

Vías y formas de administración

Administración por vía oral.

Precauciones en la administración

Es necesario administrar las cápsulas a la hora de acostarse con el estómago vacío. Si el paciente vomita tras 30-40 minutos no repetir la dosis.

Las cápsulas no deben abrirse. El polvo que contienen es irritante en contacto con las mucosas y la piel.

Dosificaciones

a) Habituales:

Monoterapia: 130 (100-300) mg/m² cada 6 semanas o 75 mg/m² cada 3 semanas.

En terapia combinada 70-100 mg/m² cada 6 semanas.

b) Especiales:

Si el ClCr es inferior a 12 mL/min administrar el 25-50% de la dosis. Si la Cr es superior a 1,8 mg/dL es necesario reconsiderar la utilización de lomustina.

En caso de insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis

En caso de mielosupresión también será necesario disminuir la dosis:

Si el recuento de plaquetas está entre 50.000-75.000/mm³, administrar un 75 % de la dosis.

Si el recuento está entre 25.000-50.000/mm³ administrar un 50% de la dosis.

Si el recuento es inferior a $25.000/\text{mm}^3$ administrar un 25% de la dosis.

c) *Dosis máxima:*

Dosis máxima acumulada de 600-1000 mg por riesgo de fibrosis pulmonar.

Indicaciones

- Tumor cerebral primario.
- Enfermedad de Hodgkin avanzada.
- Otras indicaciones: Carcinoma broncogénico microcítico, melanoma maligno, linfoma no Hodgkin.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a lomustina. Depresión medular. Embarazo y lactancia.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: Trombocitopenia, anemia y leucopenia, tardía y prolongada.
- Alérgicos/dermatológicos: Alopecia (raro).
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos (45-100%), estomatitis (raro).
- Hepatobiliares: Hepatotoxicidad, incremento de los valores de los enzimas hepáticos (raro).
- Neoplásicos: Leucemia aguda.
- Pulmonares: Fibrosis pulmonar dosis acumulativa (raro).
- Renales: Insuficiencia renal (raro).
- Sexuales: Esterilidad.
- SNC: Desorientación, letargia, ataxia, disartria (raro).

Es necesario hacer un seguimiento analítico con recuento de leucocitos y plaquetas (después de la primera dosis y antes de cada repetición de dosis), también es necesario hacer controles periódicos de la función hepática.

Farmacología

Actúa inhibiendo la síntesis del DNA y RNA por alquilación de las bases nitrogenadas.

Farmacocinética

Absorción oral muy rápida y completa.

Sufre un efecto de primer paso hepático e intestinal.

La distribución es muy amplia por todos los tejidos, es altamente liposoluble y atraviesa la BHE.

El metabolismo es hepático e intestinal, tiene metabolitos activos. La excreción es renal y mayoritariamente en forma de metabolitos.

Interacciones

Interacciona con CIMETIDINA, la cimetidina puede disminuir el metabolismo de la lomustina potenciando su mielotoxicidad.

Información al paciente

1. Este medicamento puede causar náuseas, vómitos y pérdida del apetito. Para minimizar estos efectos es necesario tomarlo antes de acostarse con el estómago vacío.
2. Beba abundantes cantidades de líquido mientras dure el tratamiento.
3. Mientras dure el tratamiento puede aparecer pérdida del cabello.
4. No quede embarazada ya que puede causar daños en el feto.

MECLORETAMINA

Denominación

Clormetina (DCI), mecloretamina, mustina.

Clasificación

Agente alquilante.

Pertenece al grupo de las mostazas nitrogenadas.

Presentación

MUSTARGEN[®] Laboratorio Merck Sharp & Dohme.

Vial: polvo con 10 mg de clorhidrato de mecloretamina y q.s de SF para 100 mg.

CARYOLYSINE[®] Laboratorio Delagrangé.

Ampolla A: 10 mg de clorhidrato de mecloretamina en 2 mL de trietilenglicol rectificado.

Ampolla B: 10 mL de SF.

Medicamento extranjero.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir 10 mg con 10 mL de API o SF. Concentración resultante: 1 mg/mL.

Estabilidad: Uso inmediato (en los 15 minutos posteriores a su preparación).

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,02	TA	PVC	I
G5%	0,02	F, PL	PVC	I
SF	0,02	TA	PVC	I
	0,02	F, PL	PVC	I

1 h a temperatura ambiente en SF (0,1 mg/mL) (pérdida 7%). Uso inmediato.

Compatibilidad con envases y equipos

Una vez reconstituida la mecloretamina es inestable en todo tipo de envases, incluso en viales de cristal.

Estabilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos

Fármaco testado	Concentración del fármaco testado (mg/mL)	Concentración mecloretamina (mg/mL)	Solución	Envase	Estabilidad
Metohexital	0,02	40	G5% SF	NE	Turbidez: a las 3 h

Administración en Y:

COMPATIBLE:

Amifostina, aztreonam, filgastrim, fludarabina, granisetron, melfalán, ondansetrón, tenipósido, vinorelbina.

INCOMPATIBLE:

Alopurínol, cefepime.

Vías y formas de administración

- IV directa: Directa.
- Perfusión intermitente o continua: No utilizar, inestable.
- Intramuscular, subcutánea: No utilizar, vesicante.
- Intraperitoneal, intrapleural, intrapericárdica: Directamente o en 100 mL de SF.

Precauciones en la administración

Es un fármaco vesicante, evitar el contacto con piel y mucosas. En caso de derrame, neutralizar con una solución acuosa a volúmenes iguales de tiosulfato sódico 5% y bicarbonato sódico 5% durante 45 minutos.

Dosificaciones

a) Habituales:

En adultos 6 mg/m² IV días 1 y 8 cada 4 semanas para Enfermedad de Hodgkin (esquema MOPP).

8-16 mg/m² para inyección intracavitaria.

10 mg en 60 cc agua destilada aplicada tópicamente sobre la piel en la Micosis Fungoide.

b) Especiales:

En caso de mielosupresión es necesario disminuir la dosis o la frecuencia interciclo.

c) Dosis máxima:

0,4 mg/Kg.

d) Dosis pediátrica:

En enfermedad de Hodgkin se administran dos dosis de 6 mg/m² días 1 y 8 cada 4 semanas.

Indicaciones

En poliquimioterapia:

- Enfermedad de Hodgkin.

En monoquimioterapia:

- Derrame pericárdico, peritoneal o pleural malignos.
- Micosis fungoide cutánea.
- Otros: Policitemia vera, Cáncer de mama. Cáncer de ovario, Cáncer de pulmón, Leucemia linfocítica o mielocítica crónicas, Linfoma no Hodgkin.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a mecloretamina.
- Embarazo y lactancia.

Efectos adversos. Monitorización

- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos. Anorexia, diarrea, hematemesis.
- Hematológicos: Dosis-limitante. Leucopenia, anemia, trombocitopenia, diátesis hemorrágicas.
- Alérgicos/Dermatológicos: Erupción maculopapular, reacciones de hipersensibilidad, alopecia.
- Renales: Hiperuricemia, insuficiencia renal.
- Sexuales: Esterilidad (raro).
- SNC: Debilidad, cefalea, somnolencia, convulsiones, parestesias, coma.
Recuentos sanguíneos periódicos.

Farmacología

Interfiere en la síntesis del ADN, ARN y proteínas. Es independiente del ciclo celular.

Farmacocinética

- Absorción oral: No administrar, es vesicante.
- Distribución: Información no disponible.
- Metabolismo: Rápida transformación química.
- Eliminación: Vía renal como metabolitos inactivos.

Interacciones

Sin interés clínico.

Información al paciente

1. Avise inmediatamente al médico si experimenta dolor o quemazón en el lugar de inyección.
2. Beba abundantes líquidos mientras dure el tratamiento.
3. Este medicamento puede producir náuseas, vómitos, confusión y somnolencia; si persisten estos síntomas comuníquelo a su médico. Si aparece fiebre, dolor de garganta, resfriado, hemorragias, hematomas.

4. Puede producirse pérdida de cabello, temporalmente, mientras dura el tratamiento.
5. Puede causar daño en el feto, no debe quedarse embarazada durante el tratamiento.
6. Puede provocar esterilidad.
7. Como medida general aplicar lejía (hipoclorito) al 10% a la orina.

MELFALÁN

Denominación

Melfalán (DCI), L-PAM, Alkerán, mostaza de L-Fenilalanina, L-Sarcosin.

Clasificación

Grupo L01AA: Agentes alquilantes.

Antineoplásico derivado de las mostazas nitrogenadas.

Presentación

Comprimidos de 2 y 5 mg.

Vial de 50 mg.

MELFALAN[®] Laboratorio Wellcome.

Almacenamiento

Conservar los viales a temperatura ambiente y protegidos de la luz y los comprimidos en el frigorífico.

Reconstitución

Reconstituir el vial (con 50 mg de melfalán) con 10 mL de solvente diluyente (contiene propilenglicol, citrato sódico y etanol. Acompaña al vial).

Concentración resultante: 5 mg/mL.

Estabilidad:

Uso inmediato (la solución reconstituida no es estable más de 90 minutos a TA).

Estabilidad de las soluciones diluidas

A mayor temperatura la degradación es superior. Uso inmediato.

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,4- 0,04	20°C	NE	I 10% de pérdida en 90 min
G5%	0,4-0,04	25°C	NE	I 10% de pérdida en 36 min
SF	0,4-0,04	20°C	NE	I 10% de pérdida en 4,5 h
SF	0,4-0,04	25°C	NE	I 10% de pérdida en 2,4 h

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad de soluciones en Y:

COMPATIBLE:

Amikacina, aztreonam, bleomicina, carboplatino, carmustina, cefazolina, cefepime, cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima, clindamicina, ciclofosfamida, dacarbazina, daunorrubicina, difenhidramina, etopósido, fludarabina, fluorouracil, granisetron, metoclorpramida, ondansetrón, tenipósido, tiotepa, vinblastina, vincristina.

INCOMPATIBLE: Amfotericina B, clorpromazina.

Vías y formas de administración

a) IV directa lenta (5 minutos).

b) Perfusión intermitente: En 100 mL de SF en 15 minutos.

c) Vía oral.

d) Vía subcutánea, intramuscular, perfusión continua, intrapleurales, intratecal, intravesical: Información no disponible.

e) Vía intraperitoneal. No recomendada en general.

f) Vía intraarterial: En fase de investigación.

Precauciones en la administración

Administrar por vía oral 1 hora antes o 2 horas después de comidas, para mejorar la biodisponibilidad por vía oral.

IV, el tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la infusión no debe superar 90 minutos.

Es un agente vesicante, vigilar la extravasación.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

ORAL:

- 8 mg/m² vo días 1-4, cada 4-6 semanas, dosis estándar.

IV:

- Mieloma múltiple, 16 mg/m² IV cada 2-4 semanas.

- Cáncer de ovario, monoterapia 1 mg/Kg cada 4 semanas; en combinación 0,3-0,4 mg/Kg cada 4-6 semanas.

- Neuroblastoma avanzado, 100-240 mg/m² durante 3 días.

- Transplante de médula ósea, 140-200 mg/m² IV.

- Intraarterial: 70-100 mg cada 3 semanas 2-3 ciclos (En investigación).

b) *Especiales:*

Es necesario reducir la dosis en caso de insuficiencia renal (frecuente en el Mieloma Múltiple). Si la función renal está alterada (aumento de Creatinina x 1,5 se disminuirá la dosis en un 50%) En caso de insuficiencia hepática no es necesario modificar la dosis.

c) Dosis máxima:

Información no disponible.

d) Dosis pediátrica:

La seguridad y eficacia de su uso en niños no ha sido establecida, su uso se limita a situaciones excepcionales y siempre bajo estrecha vigilancia clínica. Se ha usado a altas dosis con trasplante autólogo de médula.

Indicaciones

- Mieloma múltiple.
- Cáncer de mama.
- Cáncer de ovario.
- Acondicionamiento previo al trasplante de médula ósea.
- Neuroblastoma en la infancia.
- Otros: Sarcoma localizado de las extremidades. Melanoma maligno de las extremidades, L.M.A.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al melfalán (Hipersensibilidad cruzada con clorambucilo).

Embarazo.

Precaución con tratamiento previo con quimioterapia y radioterapia. Evitar tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave.

Efectos adversos. Monitorización

- Gastrointestinales: Mucositis, esofagitis, diarrea. Excepcionalmente diarrea, náuseas, vómitos (sobre todo a dosis altas), estomatitis.
- Hematológicos: Aplasia medular, (dosis-limitante), neutropenia, trombocitopenia, anemia hemolítica.
- Dermatológicos: Alopecia, reacciones de hipersensibilidad, erupciones exantemáticas, (raros a dosis bajas).
- Cardiovasculares: Excepcionalmente vasculitis.
- Endocrinos: Amenorrea, secreción inadecuada de hormona antidiurética.
- Neoplásicos: Leucemia aguda no linfoblástica.
- Pulmonares: Fibrosis pulmonar (raramente).
- Sexuales: Esterilidad (raro).
- Recuentos sanguíneos frecuentes y suspender el tratamiento cuando la cifra de leucocitos sea $<3000/\text{mm}^3$ y/o neutrófilos $<1500/\text{mm}^3$ y/o plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$.

Farmacología

Agente electrofílico que actúa durante la fase S del ciclo celular.

Forma puentes inter e intracatenarios en la doble hélice del DNA, lo cuál interfiere en los procesos de transcripción y replicación.

Farmacocinética

- Absorción oral: Errática (25-90%), los alimentos disminuyen la absorción (60-85%).
- Distribución: Rápida en el agua corporal total, unión a proteínas plasmáticas (80-90%).
- Metabolismo: Hidrólisis espontánea, no presenta metabolitos activos.
- Eliminación: Vía renal y biliar.

Interacciones

Conjuntamente con ÁCIDO NALIDÍXICO pueden aparecer enterocolitis hemorrágicas fatales en niños.

Con la CICLOSPORINA se puede aumentar la nefrotoxicidad.

Con CIMETIDINA se disminuye la biodisponibilidad oral del melfalán.

Con CISPLATINO se aumenta la toxicidad del melfalán.

Información al paciente

1. Por vía oral, se toma 1 hora antes ó dos horas después de las comidas con un vaso lleno de agua.
2. Beba abundantes líquidos mientras dure el tratamiento.
3. Pueden aparecer náuseas, vómitos, si persisten comuníquelo a su médico; también si aparece fiebre, tos, dificultad para respirar, hemorragias, hematomas, pequeñas manchas rojas en la piel o retrasa la menstruación.
4. Puede producirse pérdida de cabello temporalmente, mientras dura el tratamiento.
5. Puede provocar esterilidad.
6. Como medida general se debe aplicar lejía al 10% en las excretas.

MERCAPTOPURINA

Denominación

Mercaptopurina (DCI), purinatiol, 6-MP.

Clasificación

L01BB02: Antimetabolitos: análogos de la purina.

Presentación

MERCAPTOPURINA COMPRIMIDOS 50 mg. Laboratorios Wellcome (Mercaptopurina Wellcome®).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente.

Vías y formas de administración

Vía oral.

Precauciones en la administración

Tomar preferentemente con el estómago vacío, una hora antes o dos horas después de las comidas. Para prevenir la nefropatía por ácido úrico se recomienda una hidratación oral adecuada (mínimo 2 l/día).

Dosificación

a) Habituales:

Politerapia, monoterapia.

- 1,5-5 mg/kg/día, 50-100 mg/m²/día, en una sola dosis.

b) Pediátricas:

- 1,5-5 mg/kg/día, 25-75 mg/m²/día, en una sola dosis.

c) Insuficiencia renal:

No se dispone de recomendaciones específicas, el fabricante indica únicamente que se debe reducir la dosis o espaciar las tomas en casos de insuficiencia renal.

Otras recomendaciones: ClCr 12-50 mL/min: aumentar el intervalo de dosificación a 36-48 horas.

d) Insuficiencia hepática:

No se dispone de recomendaciones específicas.

e) Otras condiciones:

Déficit de tiopurina-metiltransferasa (TPMT): Reducir la dosis un 10%.

Administración conjunta con alopurinol: Reducir la dosis a un 25-33%.

Indicaciones

Autorizadas en España: Leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielomonocítica aguda. Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa.

Otras posibles indicaciones: Linfoma no Hodgkin, leucemia granulocítica crónica juvenil.

Contraindicaciones

Contraindicada en pacientes con resistencia a mercaptopurina o tioguanina. Embarazo y lactancia.

Precaución en pacientes con lesión de la médula ósea. Este medicamento puede producir depresión medular, suspender el tratamiento en caso de leucopenia o trombocitopenia y reiniciar si a los 2-3 días los recuentos se estabilizan o mejoran. En caso de tratamiento previo con fármacos mielosupresores o con radioterapia pueden aparecer con mayor frecuencia infecciones y complicaciones hemorrágicas.

Efectos adversos

- Hematológicos: Frecuentemente depresión medular con anemia, trombocitopenia y leucopenia (limitante de dosis). Suspender el tratamiento si aparece leucopenia ($<3500/\text{mm}^3$), trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) o hemorragias.
- Gastrointestinales: Aunque raramente, pueden aparecer vómitos y diarrea grave.
- Hepatobiliares: Ocasionalmente ictericia colostática, necrosis hepática. Estas reacciones son más frecuentes con dosis superiores a 2,5 mg/kg/día.
- Otros: Erupción exantemática, dermatitis, hiperpigmentación cutánea, estomatitis, hemorragia digestiva, hiperuricemia, cristaluria, hematuria.

Monitorización de la toxicidad

Recuentos hematológicos periódicos, control de la función hepática y renal. Examen físico en busca de ictericia o hepatomegalia.

Farmacología

Es un antimetabolito no nucleosídico de las bases púricas. Actúa como falso sustrato en la síntesis del DNA (fase S del ciclo celular).

Farmacocinética

- Absorción: Absorción oral moderada (35-50%). Sufre efecto de primer paso hepático y metabolismo intestinal con lo que la biodisponibilidad oral es del 5-37%:
- Distribución: Se distribuye ampliamente por el organismo (V_d 0,9 l/kg) aunque su penetración a través de la barrera hematoencefálica es escasa. Unión a proteínas del 19%.
- Eliminación: El fármaco es metabolizado en el hígado por la xantina-oxidasa y excretado como metabolitos inactivos o inalterado por el riñón, $t_{1/2}$: 21-90 min.

Interacciones

ALOPURINOL: Inhibe el metabolismo hepático de la mercaptopurina, provocando un aumento de la toxicidad. Administrar $\frac{1}{3}$ (33%) o $\frac{1}{4}$ (25%) de la dosis (reducción de dosis del 67-75%).

ANTICOAGULANTES ORALES: Posible disminución del efecto anticoagulante.

ALIMENTOS: Retrasan y disminuyen la absorción tras la administración oral.

VACUNAS CON MICROORGANISMOS VIVOS: La vacunación con microorganismos vivos puede producir infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos por fármacos antineoplásicos. No vacunar hasta pasados 3 meses desde la última dosis de mercaptopurina.

METOTREXATO: Incremento de toxicidad de mercaptopurina (aumento AUC y concentraciones séricas de 6-MP).

DOXORRUBICINA: Aumento de la toxicidad hepática de 6-MP.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia a la mercaptopurina o tioguanina, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Tome el medicamento con el estómago vacío, una hora antes o dos horas después de las comidas. Trague los comprimidos enteros. Tome de 6 a 8 vasos al día de agua o líquidos mientras dure el tratamiento.
4. Si ha olvidado tomar una dosis, siga con la pauta habitual y no doble la dosis siguiente.
5. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
6. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, más de 4 deposiciones diarreicas al día, más de un episodio de vómito al día, coloración amarillenta de la piel y ojos.

METOTREXATO

Denominación

Metotrexato (DCI), ametofterina, alfa-methopterin, MTX, mexate.

Clasificación

Grupo L01BA: Antimetabolitos análogos del ácido fólico.

Presentación

METOTREXATO VIAL 50 mg/2mL. Laboratorios Wyeth Farma (Metotrexato Lederle[®]), Prarfarma (Emthexate[®]), Almirall-Prodesfarma, Chiesi, Pharmacia.

METOTREXATO VIAL 500 mg/20 mL. Laboratorios Wyeth Farma (Metotrexato Lederle[®]), Prarfarma (Emthexate[®]), Almirall-Prodesfarma, Chiesi, Pharmacia.

METOTREXATO VIAL LIOF 50 mg. Laboratorios Wyeth Farma (Metotrexato Lederle[®]).

METOTREXATO VIAL 1.000 mg/40 mL. Laboratorios Wyeth Farma (Metotrexato Lederle[®]), Almirall-Prodesfarma, Chiesi.

METOTREXATO VIAL 5.000 mg/200 mL. Laboratorios Wyeth Farma (Metotrexato Lederle[®]).

METOTREXATO COMPRIMIDOS 2,5 mg. Laboratorios Wyeth Farma (Metotrexato Lederle[®]).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente (<30° C) y protegido de la luz.

Reconstitución

Vial liofilizado: Reconstituir 50 mg con 10 mL API (vía IV), 2-5 mL API (vía IM).

Vial liofilizado: Concentración resultante: 5 mg/mL (vía IV), 10-25 mg/mL (vía IM).

Estabilidad: 15 días en frigorífico, 7 días a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,96	TA	Vidrio, PVC	24 h
	0,225; 24	F, PL	PVC	30 días
BicNa 0,05M	2	TA		12 h
SF	1,25; 12,5	F+TA (7días)	Vidrio, PVC	112 días
	0,225; 24	F, PL	PVC	30 días

a) Compatibilidad con envases y equipos.

No se han descrito incompatibilidades con PVC, vidrio, poliolefina o material de jeringas o equipos de administración intravenosa.

Vías y formas de administración

a) Vía oral.

b) Vía IM.

c) Inyección IV en 1-3 min. para dosis bajas (25-40 mg/m²/semana).

d) Perfusión IV en 3-8 horas.

e) Vía intratecal: 1-5 mg/mL en SF, RL, Solución Elliot.

f) Vía intraarterial.

g) Vía intraventricular.

Precauciones en la administración

Por vía oral debe tomarse separado de las comidas (1 h antes o 2 h después).

Para administración intratecal deben utilizarse preparados sin conservantes.

Cuando se utilizan dosis altas se debe administrar en infusión IV de 6-8 h Se recomienda la hidratación (mayor o igual a 3l/m²/24 horas) y la alcalinización de la orina (pH >7,5) para evitar precipitación de cristales de metotrexato en los túbulos renales Deben monitorizarse los niveles séricos hasta valores de 10 (-7) M y la excreción renal (flujo urinario >100 mL/h antes de iniciar perfusión MTX). Iniciar rescate con ácido folínico 12-24 horas después de la perfusión Extravasación: irritante; evitar contacto con piel y mucosas.

Dosificación

a) *Habituales:*

Monoterapia.

- 100 mg/día, durante 5 días (inyección submucosa anal).

- 7,5-15 mg/sem. (IM, oral).

- 10-25 mg/día, durante 4-8 días (oral, IM, IV).

- 15-30 mg/día, durante 5 días, 3-5 ciclos (IM, oral).

- 30 mg/m²/sem. en 2 dosis (IM, oral).

- 40-80 mg/m² (IV, oral), 2-4 veces/semana.

- 5-50 mg/sem, en 1-2 dosis (IM).

- 10-25 mg/sem (IM, oral, IV).

- 12mg/2-5días (IT).

- 3,3 mg/m²/día, (oral) durante 4-6 semanas (junto con prednisona).

Politerapia.

- 0,625-2,5 mg/kg/día (oral).

- 15-40 mg/m² (IV), una vez cada 3 semanas, o dos veces (días 1 y 8) cada 4 semanas.

- 120 mg / m² / semana (IV).

- 200-400 mg/m² (IV).

- 1,5 g/m² (IV).

- 8-15 g/m² (infusión IV de 4-8 h).

b) Pediátricas:

- 30 mg/m²/sem. en 2 dosis (IM, oral).

- 2,5mg/kg/14días(IV).

- 6-12 mg/2-5 días (IT).

- 6,25-15 mg/m² (IT).

c) Insuficiencia renal:

- ClCr >50 mL/min: No modificar pauta.

- ClCr: 10-50 mL/min: Administrar 50% de la dosis.

- ClCr < 10 mL/min: No administrar.

d) Insuficiencia hepática:

- Bilirrubina sérica <3 mg/dL y SGOT (AST) < 180 UI: No modificar pauta.

- Bilirrubina sérica: 3-5 mg/dL y SGOT (AST) > 180 UI: Administrar 75% de la dosis.

- Bilirrubina sérica > 5 mg/dL: No administrar

Indicaciones

Autorizadas en España: Leucemia linfocítica y no linfocítica aguda, con o sin afectación meníngea, linfosarcoma, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, carcinomatosis o lifomatosis meníngea, carcinoma trofoblástico gestacional, carcinoma de mama, de cabeza y cuello, gastrointestinal o de pulmón, coriocarcinoma, osteosarcoma, tumores epidermoides de cabeza y cuello, carcinoma pulmonar de células pequeñas, micosis fungoide, artritis reumática, psoriasis, polimiositis, sarcoidosis, síndrome de Reiter.

Contraindicaciones

Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento.

Relativas:

Insuficiencia renal avanzada y/o insuficiencia hepática, discrasias sanguíneas graves.

Precaución: Depresión medular, infecciones activas, ulcera gastroduodenal, colitis ulcerosa, estomatitis, diarrea, debilidad, deshidratación, insuficiencia hepática o renal, hiperuricemia.

Compatibilidad con otros fármacos

a) Compatibilidad con aditivos.

Fármaco testado	Concent. fármaco test (mg/mL)	Concent. metotrexato (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad	C/I
Bleomicina	0,02; 0,03 UI 3UI	0,25; 0,5 25	SF	F TA	NE Jeringa	13 min	I
Ciclofosfamida	1,67 20	0,025 25	SF	TA TA	NE Jeringa	14 días 13 min	

Fármaco testado	Concent. fármaco test (mg/mL)	Concent. metotrexato (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad	C/I
Ciclofosfamida + Fluorouracilo	1,67 8,3	0,025	SF	TA	NE	7 días	C
Cisplatino	1	25		TA	Jeringa	13 min	
Doxorrubicina	2	25			Jeringa	13min	
Fluorouracilo	10	0,03	SF	TA	NE	15 días	C
Mitomicina	0,5	25		TA	Jeringa	13 min	
Vinblastina	1	25		TA	Jeringa	13 min	
Vincristina	1	25	G5%	TA	NE	13 min	

b) Compatibilidad de soluciones en "Y".

COMPATIBLE:

Amifostina, amfotericina B, asparaginasa, aztreonam, bleomicina, cefepima, ceftriaxona, clorpromazina, cimetidina, ciclofosfamida, cisplatino, citarabina, daunorrubicina, dexametasona, dexclorfeniramina, difenhidramina, doxorrubicina, doxorrubicina liposomal, etopósido, famotidina, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, furosemida, ganciclovir, granisetron, heparina sódica, imipenem-cilastatina, flinato Ca, melfalán, mesna, metilprednisolona, metoclopramida, mitomicina, morfina, ondansetrón, paclitaxel, piperacilina-tazobactam, proclorperazina, ranitidina, sargramostim, tenipósido, tiotepa, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina.

INCOMPATIBLE:

Droperidol, dexametasona, gemcitabina, idarrubicina, ifosfamida, midazolam, prometazina, propofol, vancomicina.

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular (leucopenia, trombocitopenia y anemia) reversible en la mayoría de las ocasiones si se detecta precozmente.
- Digestivos: Son frecuentes las estomatitis, siendo un signo de haber alcanzado la dosis máxima tolerada (limitante de dosis). Altas dosis pueden provocar úlceras anastomóticas y diarreas sanguinolentas. Las náuseas y vómitos son poco frecuentes.
- Renales: La nefrotoxicidad por precipitación de cristales en el túbulo renal ocurre frecuentemente con dosis altas y puede conducir a necrosis tubular aguda y anuria si no se realiza una adecuada hidratación y alcalinización de la orina.
- Dermatológicas: Eritema, prurito, urticaria, fotosensibilidad, alopecia.
- Otros: Toxicidad hepática con fibrosis con dosis bajas crónicas, hepatotoxicidad aguda, neumonitis intersticial.

Monitorización de la toxicidad

Realizar controles periódicos hematológicos completos, análisis de orina y pruebas de función renal y hepática. Monitorización de los niveles plasmáticos de MTX (dosis altas).

Farmacología

Es un antimetabolito del ácido fólico. Actúa como falso sustrato en el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de los constituyentes esenciales de los ácidos nucleicos, provocando la síntesis de un ADN anómalo o incluso la detención del proceso de síntesis de estos ácidos. Inhibe de forma competitiva el enzima dihidrofolatorreductasa por lo que se debe utilizar el ácido folínico como rescate de toxicidad.

Farmacocinética

- Absorción: Absorción oral saturable, biodisponibilidad entre 17% (dosis altas) y 90% (dosis bajas). Biodisponibilidad IM 76-100%.
- Distribución: Se distribuye ampliamente en todos los tejidos alcanzando concentraciones elevadas en riñón, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. Atraviesa la placenta pero no la barrera hematoencefálica, pero por administración intratecal pasa a circulación sistémica. Vd: 0,4-0,91/Kg.
- Eliminación: Parte de la dosis es metabolizada intracelularmente y en el hígado y la mayor parte es eliminada por el riñón en forma inalterada. En pequeña proporción se excreta por heces, vía biliar: $t_{1/2}$: 8-15 horas (dosis altas), 3-10 horas (dosis bajas).

Interacciones

- Salicilatos, sulfonamidas, fenitoina, tetraciclinas, cloranfenicol PABA: Desplazan al metotrexato de su unión a proteínas plasmáticas provocando un aumento de toxicidad.
- Penicilinas, probenecid, salicilatos: Interfieren la excreción renal provocando un aumento de toxicidad.
- Amiodarona, cisplatino, fenilbutazona, AINES, pirimetamina, fenitoina: Puede aumentar los efectos citotóxicos del metotrexato.
- Ac fólico y derivados: Pueden alterar la respuesta al metotrexato.
- Warfarina: Aumento del efecto anticoagulante por inhibición de su metabolismo.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Este medicamento aumenta la sensibilidad de su piel al sol. Utilice cremas protectoras y evite exposiciones prolongadas.
4. También puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para evitar infecciones.
5. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), o alergia, sangre u oscurecimiento de orina y heces.

Comprimidos:

6. Tome el medicamento con el estómago vacío, una hora antes o dos horas después de las comidas, con un vaso entero de agua o zumo de frutas.
7. Si olvida una dosis tómela lo antes posible. Si es casi la hora de la siguiente dosis, espere hasta que sea la hora y tome la dosis correspondiente, no tome la dosis perdida.
8. Conserve el medicamento en su propio envase a temperatura ambiente pero evitando el exceso de calor.

MITOMICINA-C

Denominación

Mitomicina-C (DCI), mitomycin-X.

Clasificación

Grupo L01DC: Otros antibióticos citotóxicos.

Presentación

Vial: Contiene 2 mg en 2 mL de solución.

Vial: Polvo azul liofilizado con 2 mg de mitomicina-C+48 mg de ClNa.

Vial: Polvo azul liofilizado con 10 mg de mitomicina-C+240 mg de ClNa.

MITOMYCIN C. Laboratorios Inibsa.

Almacenamiento

Conservar a TA.

Reconstitución

Reconstituir 2 mg con 5 mL de agua para inyección (API).

Reconstituir 10 mg con 10 mL de API.

Concentración resultante: (2 mg): 0,4 mg/mL; (10 mg): 1 mg/mL.

Estabilidad: 0,5-1 mg/mL 7 días a TA y 14 días en F.

Estabilidad de las soluciones diluidas:

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,4	TA	Vidrio, PVC	24 h
	0,05	TA	NE	5 días
	0,6	F, PL	Vidrio, PVC	4 días
G5%	0,4	TA	Vidrio, PVC	1 h. No estable
	0,05	TA	NE	2,6 h. No estable
API	0,6	TA, PL ó F, PL	PVC	7 días
	0,8	TA, PL	PVC	7 días
	1	TA, PL	Vidrio	7 días

Compatibilidad con envases y equipos

Los estudios sugieren que la estabilidad en SF no se ve afectada por la naturaleza del envase (cristal, PVC).

Vías y formas de administración

- a) Inyección IV: Administrar en 1-5 min, disuelto en 10-15 mL de SF, monitorizando al paciente por riesgo de extravasación
- b) Perfusión IV intermitente: Diluir en 50-100 mL de SF y administrar en 20-30 min.
- c) Vía intraarterial.
- d) Irrigación vesical.
- e) Intraperitoneal, intrapleurales.

Precauciones en la administración:

Evitar extravasación. Vesicante. Puede producir flebitis, celulitis, ulceración local o en zonas alejadas a la de inyección y necrosis (días o semanas tras la administración). También puede aparecer eritema en la vena proximal al punto de inyección, lo que dificulta el diagnóstico de extravasación. Antídoto específico DMSO 99%.

Dosificaciones

a) Habituales:

Vía IV: Monoterapia:

- 20 mg/m² cada 4-8 semanas.
- 2 mg/m²/día durante 5 días, seguido de 2 días de descanso y repetir 2 mg/m²/día durante 5 días más; cada 6-8 semanas.

Poliquimioterapia:

- 8-10 mg/m² cada 6-8 semanas.

Instilaciones vesicales (retener durante 1-2 horas):

- Tumores de vejiga: 30-40 mg/semana durante 6 semanas, seguidos de administración mensual hasta 6-12 meses de tratamiento.
- Prevención de tumores recurrentes: 4-10 mg (0,06-0,15 mg/kg) 1 a 3 veces/ semana.

b) En insuficiencia renal:

Si aclaramiento de creatinina <10 mL/min, administrar el 75% de la dosis usual. En insuficiencia hepática no requiere ajuste.

c) Dosis máxima:

El laboratorio fabricante indica que dosis superiores a 0,6 mg/kg no son más eficaces y son más tóxicas que dosis inferiores. Para evitar toxicidad excesiva, se ha recomendado no exceder una dosis total acumulativa de 50 mg/m².

d) Dosis pediátrica:

10-20 mg/m² cada 6-8 semanas.

Indicaciones

- España: Adenocarcinomas de estómago y páncreas, carcinoma de colon, vejiga y de células escamosas de cuello uterino.
- Otras: Cáncer anal, cabeza y cuello, mama, pulmón no microcítico.

- Trabeculotomía de alto riesgo: mitomicina 0,2 mg/mL uso intraoperatorio.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al medicamento.

b) Relativas:

- Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia.
- Trombocitopenia o trastornos de la coagulación.
- Insuficiencia renal (creatinina > 1,7 mg/dL).
- En pacientes con mielosupresión.
- Insuficiencia cardíaca (incluyendo hipertensión, angina y arritmia)
- Pacientes que hayan recibido altas dosis de antraciclinas.

Compatibilidad con otros fármacos:

Fármaco testado	Concentración del fármaco testado	Concentración de mitomicina (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad	C/I
Bleomicina sulfato	0,02 UI/mL 0,03 UI/mL	0,01	SF	F	NE	20% pérdida de actividad de bleomicina en 1 semana	I
Bleomicina sulfato	0,02 UI/mL 0,03 UI/mL	0,05	SF	F	NE-	52% pérdida de actividad de bleomicina en 1 semana	I

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Depresión medular severa (nadir a las 3-4 semanas). Es acumulativa. La recuperación es lenta (6-8 semanas), y a veces es irreversible. La anemia puede aparecer después del 3º o 4º ciclo.
- Gastrointestinales: Las náuseas y vómitos son frecuentes cuando se usa a altas dosis. Es frecuente la estomatitis.
- Cardiotoxicidad: Puede aparecer varios meses después de finalizar el tratamiento. Realizar ecocardiograma a los 3, 6, 12 meses del fin del mismo.
- Dermatológicos: La alopecia es frecuente. Eritema palmar descamativo (vía intravesical). Reacciones de rellamada.
- Renales: Irritación local, cistitis (vía intravesical), nefrotoxicidad. Síndrome hemolítico urémico (anemia hemolítica microangiopática, glomerulonefritis, necrosis tubular).
- Locales: Flebitis química, celulitis por extravasación.
- Toxicidad pulmonar: Neumonitis intersticial, fibrosis crónica.

- Otros: Se han descrito fiebre, cefalea, visión borrosa, confusión, somnolencia, síncope, fatiga, edema tromboflebitis, hematemesis, diarrea.

Monitorización

Cada ciclo hemograma. Recuento leucocitario, electrolitos, función hepática, creatinina sérica. Control periódico de ácido úrico y función cardíaca. El aumento de ácido úrico puede reducirse con hidratación y alopurinol. En el caso de pacientes hospitalizados, es posible alcalinizar la orina con bicarbonato sódico IV.

Farmacología

Es un antibiótico antitumoral producido por *Streptomyces caespitosus*. Agente electrofílico que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas, formando puentes inter e intracatenarios en la doble hélice de ADN, provocando interferencias en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

Farmacocinética

- Distribución: Tras su administración IV, mitomicina tiene un volumen de distribución de 22-25 l/m². Se distribuye ampliamente por todo el organismo (músculo, corazón, pulmón, orina, bilis y líquido ascítico). No atraviesa BHE.
- Metabolismo: Profármaco. Es rápidamente metabolizado en hígado y otros tejidos.
- Eliminación: Excretado por filtración glomerular (aproximadamente 10% inalterado en orina), detectado en bilis y heces. La concentración en bilis puede superar a la plasmática.

Interacciones

ANTINEOPLÁSICOS (etopósido, fluorouracilo, tamoxifeno, vinblastina, vindesina): Posible potenciación de la toxicidad con aparición de anemia, trombocitopenia y síndrome hemolítico urémico. El Laboratorio fabricante recomienda no usar con quimioterapia inmunodepresora o después de radioterapia.

ALCALOIDES DE LA VINCA: Produce broncoespasmo que puede aparecer al cabo de unos minutos u horas de su administración.

DOXORRUBICINA: Aumento de la incidencia de fallo cardíaco congestivo en pacientes tratados con mitomicina.

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

PIRIDOXINA: Disminuye la toxicidad de mitomicina.

DICUMAROL: Aumento de la eficacia. Mitomicina es bioactivada por la enzima xantina deshidrogenasa, la cual es estimulada por el dicumarol.

ANTIBIÓTICOS: Sinergia con betalactámicos frente a bacilos gram negativos.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna. La administración de laxantes puede aumentar el riesgo de aparición de diarreas.
3. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
4. Administración intravesical: Puede aparecer irritación local.
5. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
6. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan comuníquelo a su médico.
7. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
8. Deben evitar el embarazo si usted o su pareja reciben tratamiento con mitomicina. Está contraindicada la lactancia.
9. Algunos fármacos para el tratamiento del cáncer pueden provocar esterilidad. Si planea tener un hijo algún día, comuníquese a su médico antes de iniciar el tratamiento.
10. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 24 horas después de la administración del fármaco.

MITOXANTRONA

Denominación

Mitoxantrona (DCI), DHAD, DAD, DHAQ, Mitozantrona.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Vial conteniendo una solución inyectable de color azul oscuro, con 20 mg de Mitoxantrona en 10mL.

Solución isotónica. pH: 2,5-6.

Concentración 2 mg/mL.

NOVANTRONE[®]. Laboratorio Cyanamid Ibérica.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente (15-30°C) y protegido de la luz. La refrigeración puede causar precipitación que se redisuelve a calentar a temperatura ambiente.

Los viales sin diluir pueden utilizarse en multidosis durante 7 días a temperatura ambiente (15-25°C) o hasta 14 días conservado en frigorífico.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,02-0,5	TA	PVC	48 h
	0,2	TA, F	PP	28 días
G5%	0,02-0,5	TA	PVC	48 h

Compatibilidad con envases y equipos

- Bolsas PVC.
- Jeringas de polipropileno.

Vías y formas de administración

- Inyección IV: No recomendado el bolus. El vial debe diluirse en 50 mL de SF o G5% y administrarse como mínimo en 3-5 minutos.
- Perfusión IV intermitente: diluir el vial en 50-250 mL de SF o G5% y administrarse en 15-60 minutos.

- c) Perfusión IV continua: Diluir a una concentración de 0,02-0,5 mg/mL en SF o G5%.
- d) Intraperitoneal.
- e) Intraarterial.

Precauciones en la administración

Es muy irritante. Si ocurre extravasación puede dar lugar a una coloración azulada de la piel, debiendo ser monitorizados signos de necrosis o flebitis que pudieran requerir atención médica.

Dosificaciones

a) Habituales:

Tumores sólidos: 12-14 mg/m²/d IV, cada 3-4 semanas, o 2-4 mg/m²/d IV durante 5 días, cada 4 semanas.

Leucemia aguda NL: 12 mg/m²/d IV durante 3 días.

En terapia combinada deberá reducirse la dosis en 2-4 mg/m² respecto a la dosis recomendadas en monoterapia.

Se realizarán modificaciones de la posología o de los intervalos en función del grado de mielodepresión cuyo nadir ocurre a los 10-14 días posteriores a la administración.

b) Dosis especiales:

Dosis en IR: No es necesario un ajuste de dosis.

Dosis en IH: Se requiere reducción de dosis. Existen recomendaciones de una reducción del 50% en pacientes con bilirrubina de 1,2-3 mg/dL y una reducción del 75% en pacientes con una bilirrubina >3 mg/dL.

c) Dosis máxima:

En combinación con otros regímenes la dosis máxima tolerada ha estado en un rango de 50-75 mg/m². Dosis mayores entre 80-120 mg/m² se han asociado con cardiotoxicidad y deben ser administradas con precaución.

d) Dosis pediátricas:

Tumores sólidos 5-8 mg/m² cada 7 días ó 18-20 mg/m² cada 3-4 semanas.

LNLA: niños ≤ 2 años 0,4 mg/kg/d por 3-5 días.

niños ≥ 2 años 12 mg/m²/d durante 3 días u 8-12 mg/m²/durante 5 días.

Indicaciones

- Carcinoma de mama metastásico.
- Leucemia aguda no linfoblástica
- Linfomas de Hodgkin y No Hodgkin.
- Otros: Leucemia mieloide crónica, cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, carcinoma de próstata.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad a la mitoxantrona u otras antaciclina.

b) Relativas:

Embarazo, enfermedad cardiovascular (hipertensión, arritmia, angina), mielosupresión.

Compatibilidad con otros fármacos

- En solución:

Fármaco testado	Concentración fármaco testado (mg/mL)	Concentración Mitoxantrona (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad
Ciclofosfamida	10	0,5	G5%	TA	NE	24 h
Citarabina	0,5	0,5	G5%	TA	NE	24 h
Fluorouracil	25	0,5	G5%	TA	NE	24 h

Administración en Y

Una solución de mitoxantrona ha resultado físicamente compatible con los siguientes fármacos: Etopósido, Tenipósido, Tiotepa, Vinorelbina, Gemcitabina, Filgastrim, Granisetron, Ondasetron.

Efectos adversos. Monitorización

- Cardiovasculares: Cardiotoxicidad (arritmias, ICC, hipotensión, taquicardia). Más frecuentes en aquellos pacientes que reciben dosis que exceden de 80-100 mg/m² o radioterapia torácica.
- Sistema nervioso central: Dolor de cabeza, convulsiones.
- Dermatológicos: Alopecia, prurito, rash, descamación de la piel.
- Gastrointestinales: Náuseas, diarreas, vómitos, mucositis.
- Hematológicos: Mielosupresión (leucopenia, pancitopenia).
- Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticos.
- Monitorización de la toxicidad: Hemograma completo, ácido úrico, función hepática y ECG.

Farmacología

Actúa intercalándose entre las parejas de bases de la doble hebra de ADN dando lugar a la deformación de la cadena. También impide la progresión de la ARN polimerasa ADN dependiente. Las fases más sensibles del ciclo celular que se ven afectadas son la fase S (síntesis) y la fase G2 (postsíntesis).

Farmacocinética

- Distribución: Presenta un Vd muy elevado 1875-2248 l/m², una extensa fijación tisular y una gran captación por las células sanguínea.

Unión a la albúmina del 78%.

- Eliminación es lenta con una $t_{1/2}$ de 36-215 h. Sufre metabolización hepática con metabolitos inactivos. La eliminación renal constituye menos de 10% del total.

Interacciones

La bibliografía consultada no contiene datos al respecto.

Información al paciente

1. Debido a que este fármaco se presenta en forma de solución de color azul, después de su administración usted puede presentar un color azul-verdoso en la piel, esclera y orina durante 24h, siendo esto normal.
2. Antes de cada tratamiento se le realizará un examen hematológico, la dosis y el momento de la administración dependerán de los resultados y de otros efectos adversos.
3. Puede sentir ligeros mareos, visión borrosa, agitación, respiración entrecortada consulte con su médico si ello le ocurre.
4. Mitoxantrona puede interaccionar con otros medicamentos, no tome aspirina u otros medicamentos que la contenga (como los anticatarrales). Consulte con su médico farmacéutico antes de tomar algún otro nuevo medicamento.
5. Puede adquirir infecciones más rápidamente durante el tratamiento. Procure mantener el máximo de asepsia y aléjese de aquellas personas que tengan algún proceso infeccioso. Consulte con su médico si usted tiene fiebre de 38°C, resfriado, tos, dolor de garganta, dolor o escozor al orinar, dolor o hinchazón en algún lugar del cuerpo.
6. Debe evitar el embarazo si usted o su pareja reciben el tratamiento. Está contraindicado en la lactancia.
7. Mitoxantrona puede causar esterilidad en el hombre o menopausia permanente en la mujer. Si usted está planeando tener hijos, hágalelo con su médico antes del tratamiento.
8. La pérdida de pelo es frecuente con este tratamiento. Use cepillos de cerda suave, champú neutro. Evite tintes, aire caliente. Protéjase del sol y frío. El pelo le crecerá al finalizar el tratamiento pero le podrá cambiar el color y la textura.
9. Evite el estreñimiento: Aumente la fibra en la dieta, beba abundante agua y haga ejercicio. No tome laxantes o se administre enemas salvo que se lo indique su médico.
10. Puede notar la boca inflamada o irritada: manténgala limpia, utilice cepillo de cerdas suaves, evite comidas fuertes y saladas.
11. Añada lejía en el inodoro y tire de la cisterna dos o tres veces siempre que lo utilice.
10. Además consulte con su médico en el caso de que presente hinchazón en las extremidades o aumento inesperado de peso. Dolor en el pecho, dificultad para respirar y taquicardia. Urticaria, rash o picor intenso.

MITRAMICINA

Denominación

Plicamicina (DCI), Mitramicina, Mitracina. Ácido aureólico.

Clasificación

Grupo L01DC: Otros antibióticos citotóxicos.

Presentación

Vial: Polvo amarillo liofilizado con 2,5 mg de mitramicina. Contiene manitol y fosfato disódico para ajustar pH=7. MITHRACIN. Laboratorios Miles USA. No comercializado en España.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico. Proteger de la luz.

A temperatura ambiente (<25°) es estable hasta 3 meses.

Reconstitución

Reconstituir con 4,9 mL de API. Concentración resultante: 0,5 mg/mL. Estabilidad: 24 horas a TA y 48 horas en F.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad	C/I
G5%	23,8 mcg/mL	TA	Cristal, PVC	24h	
Soluciones con cationes divalentes					I
Soluciones acidas pH< 4					I

Compatibilidad con envases y equipos

Compatible con PVC. Los filtros en línea de acetato de celulosa pueden llegar a retener el 14% de la dosis administrada en una solución de G5%.

Vías y formas de administración

- Perfusión IV: Diluir en 1000 mL de G5% y administrar en 4-6 horas (200 mL/h).
- Inyección IV rápida no recomendada por mayor incidencia y severidad de efectos adversos.

Precauciones en la administración

Evitar extravasación. Puede producir irritación tisular local y celulitis.

Dosificaciones

Debe utilizarse el peso corporal ideal, especialmente en el caso de retención anormal de fluidos.

a) Habituales:

- Tumores testiculares: 25-30 mcg/kg/día durante 8-10 días cada mes. Alternativamente, 1,7 mg/m² cada dos días hasta un total de 8 dosis (menor toxicidad que la administración diaria).
- Hipercalcemia e hiper calciuria: 25 mcg/kg/día durante 3-4 días.
- Otros protocolos: Repetir la dosis inicial a intervalos de una semana o mayores, o administrar dosis 2-3 veces por semana. Alternativamente, tras la dosis inicial, ésta puede repetirse a las 48 horas si no hay respuesta, administrando las siguientes dosis cada 3-7 días si es necesario.

b) En insuficiencia renal:

Aclaramiento de creatinina 10-50 mL/min reducir la dosis un 25%, si < 10 mL/min reducir un 50-75%. En el tratamiento de hiper calcemia, si hay insuficiencia renal o hepática administrar 12,5 mcg/kg/dosis.

c) Dosis máxima:

Las dosis diarias no deben exceder los 30 mcg/kg y la duración del ciclo no debe ser superior a los 10 días.

Dosis pediátrica

Información no disponible en la bibliografía consultada.

Indicaciones

Carcinoma de testículo. Hiper calcemia e hiper calciuria secundarias a neoplasias y refractarias a tratamientos convencionales. Enfermedad de Paget.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al medicamento.
- Desórdenes de la coagulación o trombocitopenias.
- Supresión medular.

b) Relativas:

- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal o hepática.
- Desórdenes electrolíticos.

Compatibilidad con otros fármacos

- Mitramicina puede quelar iones metálicos, calcio, zinc y especialmente el hierro, por lo que debe evitarse su administración con sangre, hiperalimentación o calcio.

- No hay información en la bibliografía consultada sobre la compatibilidad en el mismo envase con otros medicamentos.

Efectos adversos

- Hematológicos: Trombocitopenia severa con prolongación del tiempo de protrombina y disminución en los factores de coagulación II, V, VII y X. Puede aparecer epistaxis, hematemesis y hemorragia gastrointestinal severa. Disminución de fibrinógeno y síndrome de coagulación intravascular diseminada. La leucopenia no es importante.
- Gastrointestinales: Anorexia. Náuseas y vómitos (inicio 1-2 horas después de la administración, duración 12-24 horas). Estomatitis y diarreas frecuentes. Anorexia. Alteraciones hepáticas, con dificultades para la síntesis de los factores de coagulación con aumento de bilirrubina y enzimas hepáticos.
- Dermatológicos: La alopecia no es frecuente. Hiperpigmentación, descamación, enrojecimiento, edema facial y exantema.
- Renales: Alteraciones de la función renal con proteinuria en aproximadamente la mitad de los pacientes. Hematuria, aumento de creatinina.
- Otros: Toxicidad SNC dependiente de la dosis (dolor de cabeza irritabilidad, letargo, somnolencia, depresión). Son frecuentes las alteraciones en los electrolitos (disminución del calcio, fósforo y potasio séricos).

Monitorización

Los balances electrolíticos deben corregirse antes de iniciar la terapia con mitramicina, especialmente hipocalcemia, hipocalemia e hipofosfatemia; precaución especial en pacientes con fallo renal o hepático. Deben controlarse las plaquetas, tiempo de protrombina y de tromboplastina y cualquier signo de hemorragia. Con cada ciclo debe repetirse hemograma, recuento leucocitario, electrolitos, test de función hepática y renal.

Farmacología

Es un antibiótico antitumoral producido por *Streptomyces plicatus*, *S. argillaceus* y *S. tanashiensis*. Agente no dependiente de ciclo con cierta especificidad de fase S. Interfiere la síntesis del ADN y especialmente ARN (interacción con la guanina ocupando el surco menor por donde actúa la RNA polimerasa). Actúa sobre el metabolismo del calcio, probablemente suprimiendo la resorción ósea osteoclástica.

Farmacocinética

- Distribución: No se une a proteínas. Atraviesa BHE. Los niveles en LCR son similares a los plasmáticos al cabo de 4-6 horas. Puede localizarse en áreas de resorción activas del hueso. En hipercalcemia, la respuesta se inicia a las 12 h, con pico de respuesta a las 48-72 h y duración de 3-9 días.
- Eliminación: Eliminado rápidamente por vía renal: el 25% en las dos primeras horas, excretándose el 40% antes de las 15 horas.

Interacciones

BIFOSFONATOS, CALCITONINA, GLUCAGON: Efecto hipocalcémico aditivo.

DOXORRUBICINA: Mayor incidencia de cardiotoxicidad.

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de tumores de testículo. También reduce los niveles altos de calcio en sangre causa dos por ciertos tipos de cáncer.
2. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Evite bebidas alcohólicas. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
3. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
4. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
5. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
6. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y evite comidas saladas.
7. Deben evitar el embarazo si usted o su pareja reciben tratamiento con mitramicina. Está contraindicada la lactancia.
8. Algunos fármacos para el tratamiento del cáncer pueden provocar esterilidad. Si planea tener un hijo algún día, comuníquese a su médico antes de iniciar el tratamiento.
9. Advierta al médico en caso de hemorragia nasal o sangrado inusual.

OXALIPLATINO

Denominación

Oxaliplatino (DCI), oxalatoplatino, cis-(trans-1-1, 2-diaminociclohexanoplatino).

Clasificación

Grupo L01G1A: Otros antineoplásicos.

Presentación

ELOXATIN. Laboratorio Sanofi Synthelabo.

Vial: Polvo blanco liofilizado con 50 mg de oxaliplatino.

ELOXATIN. Laboratorio Sanofi Synthelabo.

Vial: Polvo blanco liofilizado con 100 mg de oxaliplatino.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

a) Vial de 50 mg: Reconstituir con: 10 mL de API, G5%.

b) Vial de 100 mg: Reconstituir con: 20 mL de API, G5%.

Concentración resultante: 5 mg/mL.

Estabilidad

48 h en frigorífico o a temperatura ambiente.

Estabilidad de las soluciones diluidas

El oxaliplatino ha de diluirse en 250-500 mL de G5%. El laboratorio recomienda utilizarlo inmediatamente después de la dilución.

Incompatible con soluciones que contengan cloruros.

Compatibilidad con envases y equipos

Incompatible con el aluminio, por lo que no se debe poner en contacto con ningún dispositivo que contenga.

Vías y formas de administración

a) Perfusión IV: 2-6 h, diluido en 250-500 mL de SG5%.

b) Perfusión continua.

c) Perfusión cronomodulada: Continua de 10:00 h a 22:00 h, con un pico a las 16:00 h.

Precauciones en la administración

No requiere prehidratación.

Extravasación: Irritante.

Incompatible con el aluminio, por lo que no se debe poner en contacto con ningún dispositivo que lo contenga

Dosificaciones

a) Habituales:

En monoterapia: 130 mg/m^2 , una dosis cada 3 semanas.

En combinación: 85 mg/m^2 cada 2 semanas.

$30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en infusión continua de 5 días.

$35 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en infusión cronomodulada durante 5 días.

La dosis se ha de ajustar en función de la tolerancia al fármaco.

Dosis máxima: Entre $800\text{-}1.600 \text{ mg/m}^2$.

b) Especiales:

En caso de que se produzca neurotoxicidad (parestias, disestesias), se ha de reducir la dosis en función de la duración y gravedad de los síntomas:

Si los síntomas duran más de 7 días y son dolorosos, la dosis siguiente se reducirá de 130 mg/m^2 a 100 mg/m^2 , de 85 mg/m^2 a 65 mg/m^2 o de 65 mg/m^2 a 50 mg/m^2 .

Si la parestesia sin deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, la dosis se reducirá de 85 mg/m^2 a 65 mg/m^2 . Si la parestesia con deterioro funcional persiste hasta el siguiente ciclo, se interrumpirá el tratamiento.

Si se constata una mejoría en los síntomas al interrumpir el tratamiento, podrá considerarse la reanudación del mismo.

En caso de que se produzca mielosupresión: Reducir la dosis.

En insuficiencia renal: Sin información disponible.

En insuficiencia hepática: Sin información disponible,

c) Pediatría:

La seguridad y eficacia del cisplatino en niños no está establecida.

Indicaciones

Aprobados en España: Tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico, en asociación con 5-FU y leucovorin.

Otras indicaciones: Cáncer de mama, cáncer gástrico, tumores de células germinales, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón no microcítico, linfoma no Hodgkin, mesotelioma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Alergia al oxaliplatino.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $<30 \text{ mL/min}$).

- Mielosupresión grave (neutrófilos $<1.500/\text{mm}^3$, plaquetas $<50.000/\text{mm}^3$).
- Neuropatía periférica sensitiva grave.

b) Relativas:

- Mielosupresión leve-moderada.
- Insuficiencia renal o hepática leve-moderada.
- Embarazo.

Compatibilidad con otros fármacos

Es incompatible, incluso en Y con fármacos alcalinos como el 5-FU y el leucovorin.

También es incompatible con soluciones que contengan cloruros.

Cuando el oxaliplatino se administra en perfusión intermitente se recomienda administrarlo antes que el 5-FU.

Efectos adversos

- Hematológicos: DLT. La toxicidad hematológica es escasa cuando el oxaliplatino se administra en monoterapia ($130 \text{ mg}/\text{m}^2$). Cuando se utiliza asociado a 5-FU y leucovorin, la incidencia de neutropenia y trombocitopenia es superior a la observada cuando sólo se asocian 5-FU y leucovorin.
- Digestivos: DLT. Náuseas, vómitos y diarrea, que no son graves cuando se utiliza en monoterapia. Cuando se combina con 5-FU aumenta la frecuencia de diarrea y mucositis comparado con 5-FU solo. Elevación de las transaminasas.
- Nerviosos: DLT. Es frecuente la neuropatía periférica sensitiva, típica en miembros inferiores. Es dosis limitante, no acumulativa reversible tras varios meses de suspender el tratamiento. La gabapentina puede utilizarse para prevenir la neuropatía. La administración cronomodulada parece estar asociada a menor neuropatía periférica.
- Hipersensibilidad: Las reacciones alérgicas son poco frecuentes.
- Otros: Alopecia, ototoxicidad, alteración de la función renal son muy poco frecuentes.

Monitorización de la toxicidad

Hemograma completo, función hepática, función renal. Examen neurológico.

Farmacología

Es un agente con un átomo de platino que forma un complejo con un oxalato y un diaminociclohexano (DACH). El DACH contribuye a una mayor citotoxicidad que el cisplatino y carboplatino.

Forma puentes inter e intracatenarios con el DNA, por lo que se comporta como agente alquilante.

Es un citostático independiente del ciclo celular.

No suele existir resistencia cruzada al cisplatino o carboplatino con oxaliplatino.

Farmacocinética

- Distribución: El platino del oxaliplatino se fija irreversiblemente a los eritrocitos. La unión a las proteínas plasmáticas es del 70-95%. El oxaliplatino sufre una rápida biotransformación no enzimática a metabolitos activos y a conjugados inactivos.

- Eliminación: Es mayoritariamente urinaria. Un pequeño porcentaje se elimina en las heces.

Interacciones

IRINOTECAN: Aumento de la toxicidad (síndrome colinérgico).

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. El oxaliplatino no debe administrarse si ha sufrido una reacción alérgica previa a este medicamento. Si este es su caso, asegúrese de que su médico tenga esta información.
3. Fármacos a evitar: No tome aspirina, productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales) o ibuprofeno, al menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
4. No debe tomar alcohol.
5. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
6. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
7. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
8. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para prevenir infecciones. Limpie su dentadura con un cepillo dental de cerdas suaves. Trate de comer comidas blandas y comidas saladas.
9. Evite el embarazo, suyo o el de su pareja mientras dure el tratamiento con este fármaco y hasta 3 meses después.
10. Está contraindicada la lactancia.
11. Este medicamento puede producir la pérdida del cabello.

Consulte con su médico si nota alguno de estos efectos:

- Sensación anormal en la lengua, espasmos de mandíbula.
- Sensación subjetiva de dificultad para tragar y dificultad respiratoria.
- Dificultad para realizar movimientos finos, como abrochar un botón, escribir.
- Náuseas y vómitos incontrolables.
- Fiebre, escalofríos o tos.
- Diarrea.

PACLITAXEL

Denominación

Paclitaxel (DCI), NSC-125973.

Clasificación

L01C3A. Antineoplásicos taxoides, Anti-microtúbulos.

Presentación

TAXOL 100 MG. Vial de 17 mL con una concentración de 6mg/mL. Bristol Myers.

TAXOL 30 MG. Vial de 5 mL con una concentración de 6mg/mL. Bristol Myers.

Composición de los excipientes por mL de solución: Etanol deshidratado (396 mg) y Cremophor[®] EL (527 mg).

Almacenamiento

Temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Vienen reconstituidos a una concentración de 6 mg/mL. El excipiente lleva etanol.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,3-1,2	TA	No PVC	27 h
G5%	0,3-1,2	TA	No PVC	27 h

Después de su primer uso, el concentrado no utilizado se puede almacenar a temperatura ambiente y bajo condiciones normales de iluminación hasta 28 días

Compatibilidad con envases y equipos

El paclitaxel es escasamente soluble y requiere una compleja formulación para su administración IV, la cual contiene Cremophor EL y etanol.

No administrar en envases ni equipos que lleven PVC. El Cremophor es un surfactante que produce efectos hepatotóxicos cuando reacciona con compuestos de PVC.

Vías y formas de administración

Perfusión IV intermitente: Perfusión de 3h.

Perfusión IV continua: Perfusión 24h. Se están realizando ensayos en fase I con la administración de 0,5 mg/mL de paclitaxel en niños.

Intraperitoneal: 175 mg/m² en 1-2 L. No recomendado.

Precauciones en la administración

Para minimizar las reacciones de hipersensibilidad severas que pueden aparecer durante su administración se recomienda la administración de corticosteroides (ej: dexametasona 20 mg vo 12h y 6h antes de la administración o 20 mg IV 30 min. antes de la administración del paclitaxel), un antihistamínico (ej. difenhidramina 50 mg IV 30-60 min. antes de la administración) y un antagonista H₂ (ej. ranitidina 50 mg IV 30-60 min antes del inicio del tratamiento). Las reacciones de hipersensibilidad pueden aparecer a los 10 minutos del inicio del tratamiento. Si durante la administración de la perfusión de paclitaxel aparecen reacciones de hipersensibilidad de carácter moderado, se recomienda detener la perfusión y administrar difenhidramina 25-50 mg IV y metilprednisolona 125 mg IV. Una vez superado la reacción de hipersensibilidad, se puede reiniciar la perfusión de paclitaxel, siendo esta un 10% de la velocidad inicial durante 15 min., posteriormente se puede elevar al 25% y si no aparecen nuevamente reacciones de hipersensibilidad puede ir incrementándose paulatinamente hasta alcanzar la velocidad de perfusión original. Si la reacción de hipersensibilidad es de carácter grave se recomienda detener la perfusión y administrar metilprednisolona y difenhidramina.

En la administración se recomienda utilizar filtros de 0.22 micras.

El aclaramiento disminuye con la administración previa de cisplatino, produciendo mayor neutropenia.

La administración previa de paclitaxel en perfusión de 24 horas a la adriamicina aumenta las infecciones, la trombopenia y la mucositis, mientras que con la administración en orden inverso no ocurre este exceso de toxicidad. Cuando se utiliza a dosis de 200 mg / m² en perfusiones de 3 horas combinado con bolo IV de adriamicina no se han observado diferencias en la toxicidad y tolerancia dependientes de la secuencia de la administración. El esquema de perfusión influye en la toxicidad; con perfusiones cortas aparece un 17% de neutropenia grado 4 sin fiebre neutropénica, pero la aparición de reacciones de hipersensibilidad es más común; mientras que con perfusiones de 24 horas aparece neutropenia grado 4 en el 74% de los pacientes con un 12% de neutropenia febril.

Extravasación: Irritante. En caso de extravasación se recomienda para la perfusión, aspirar, levantar la extremidad y administrar compresas frías de forma intermitente.

Dosificación

a) Habitual:

Perfusión IV: 135-250 mg/m² en perfusión IV de 3 h (menor riesgo de neutropenia) o 24 h (menor riesgo de hipersensibilidad), generalmente cada 21 días.

b) Especiales:

- IR: no modificar la dosis

- IH:

Bilirrubina ($\mu\text{mol/L}$)	Docetaxel (mg/m^2)
≤ 25	135
25-50	75
> 50	50

- Mielosupresión. No administrar hasta que el recuento de neutrófilos sea $\geq 1500/\text{mm}^3$ y el de plaquetas $\geq 100.000/\text{m}^3$.

Pacientes que presenten una neutropenia grave (recuento de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ durante ≥ 7 días) deberá reducir en un 20% la dosis de paclitaxel en ciclos posteriores.

- Neuropatía periférica. Reducir un 20% de la dosis en ciclos sucesivos.

- Pediatría. En estudio (ensayos clínicos fase I). 350 mg/m^2 cada 3 semanas.

- Dosis máxima: La MTD (dosis máxima tolerable) del paclitaxel combinado con carboplatino (AUC= 7,5) es de 135 mg/m^2 y la MTD del paclitaxel cuando se combina con adriamicina es de 200 mg/m^2 .

Indicaciones

Aprobadas en España: Cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario.

Otras indicaciones: Adenocarcinoma de endometrio, cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer nasofaríngeo, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de útero, cáncer de vejiga, carcinoma hepático, glioma, leucemia, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, osteosarcoma, Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA.

Contraindicaciones

a) *Absolutas:*

Hipersensibilidad al paclitaxel o al Cremofor.

c) *Relativas:*

No administrar en pacientes con hepatopatía, epilepsia, alcoholismo o daños o lesiones cerebrales.

Pacientes con un recuento de neutrófilos $\leq 1500/\text{mm}^3$ y el de plaquetas $\leq 100.000/\text{m}^3$.

Embarazo y lactancia:

Se recomienda no administrar en niños.

Compatibilidad con otros fármacos

- En solución:

Fármaco testado	Fármaco	Concentración Paclitaxel (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad
Carboplatino	2 mg/m	0,3-1,2	SF, G5%	TA, F	NE	24 h

Compatible en "Y" con:

Aciclovir, amikacina, aminofilina, ampicilina-sulbactam, bleomicina, butorfanol, calcio cloruro, carboplatino, cefepime, ceftazidima, ceftriaxona, cefotetan, cimetidina, cisplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dexametasona, difenhidramina, adriamicina, droperidol, etopósido, famotidina, floxuridina, fluconazol, fluorouracilo, furosemida, ganciclovir, gentamicina, granisetron, haloperidol, heparina, hidrocortisona, hidromorfona, ifosfamida, loracepam, sulfato magnesio, manitol, meperidina, mesna, metotrexato, metoclopramida, morfina, nalbufina, ondansetrón, pentostatina, potasio cloruro, proclorperacina, propofol, ranitidina, sodio bicarbonato, vancomicina, vinblastina, vincristina, zidovudina.

Incompatible en "Y" con:

Anfotericina B, clorpromazina, hidroxicina, metilprednisolona, mitoxantrone.

Efectos adversos

- Reacciones de hipersensibilidad: Anafilaxis (2%). Reacciones alérgicas (41%).
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos (59%), diarrea (43%), mucositis (39% relacionado con la dosis, un 4% severa), pancreatitis.
- Cardiovasculares: Bradicardia (10%), hipotensión (23%), alteraciones ECG (19-30%).
- Otros: Flebitis, eritema, disconfort, alopecia.
- Hematológicos: Mielosupresión (TLD). Neutropenia universal dosis-limitante, trombopenia y anemia menos frecuentemente.
- Musculares: Mialgias (55%), artralgias.
- Hepáticas: Alteraciones enzimas hepáticas, poco frecuente.
- Neurológicos (DLT): Neuropatía periférica, sobre todo sensitiva (62%, severo en 4%).
- Dermatológicos: La alopecia es común, con frecuencia universal.

Monitorización de la toxicidad

Se recomienda controlar periódicamente la función hepática, y realizar un hemograma.

Farmacología

Promueve la formación de microtúbulos celulares anómalos y estabiliza la estructura de éstos. Así, es capaz de inhibir la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando el proceso de mitosis. Específico de fase (G_2/M).

Farmacocinética

Absorción: No procede.

Distribución: Importante unión a proteínas plasmáticas (89-97%). Se distribuye ampliamente excepto en el LCR. Vd: 42-162 L/m².

Metabolismo: Hepático (90%).

Eliminación: Biliar. $t_{1/2}$: 3-52h.

Interacciones

CISPLATINO: Disminuye el aclaramiento del paclitaxel, por lo que si se administra antes que este, se ve incrementada su toxicidad.

ANTRACICLINAS (epirubicina, adriamicina). El paclitaxel disminuye el aclaramiento de las antraciclinas, por lo que se recomienda administrar estas primero.

INDUCTORES ENZIMÁTICOS: Disminución efecto terapéutico.

INHIBIDORES ENZIMÁTICOS: Aumenta toxicidad del paclitaxel.

KETOCONAZOL: Bloqueo del metabolismo hepático y aumento de la toxicidad.

Información al paciente

1. No tomar este fármaco en caso de hipersensibilidad al mismo.
2. No vacunarse mientras dure el tratamiento ya que puede disminuir las defensas inmunológicas.
3. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
4. Puede aparecer calambres, dolores musculares y pérdida de pelo.
5. Puede ocasionar daños al feto.
6. Para prevenir las reacciones propias de la perfusión intravenosa se recomienda administrar previamente a esta con dexametasona, difenhidramina y ranitidina.

PEGASPARGASA

Denominación

PEG-Asparaginasa (DCI), PEGLA, PEG-L- asparaginasa.

Clasificación

Grupo L01G1A: Otros antineoplásicos.

Enzima de origen vegetal con acción antineoplásica conjugada con polietilenglicol.

Presentación

ONCASPARG. Enzon. No comercializado en España. Vial: Solución con 3.750 UI de actividad de asparaginasa en 5 mL. Concentración: 750 UI/mL.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico. Puede permanecer 48 horas a temperatura ambiente.

Estabilidad de las soluciones diluidas

48 h a temperatura ambiente en 100 mL de SF o G5%.

Vías y formas de administración

- a) IM: No deben administrarse más de 2 mL en el mismo lugar.
- b) Infusión IV: En 100 mL de SF o G5%. Administrar en 1-2 horas.

Precauciones en la administración

La administración de este fármaco puede provocar reacciones graves de hipersensibilidad, incluso shock anafiláctico. Debe observarse al paciente hasta 1 hora después de la administración.

Dosificaciones

a) Habituales:

Adultos: 2000-2500 UI m² por vía IM o IV cada 14 días.

Niños: $\geq 0,6$ m²: 2.500 UI/m² cada 14 días por vía IM o IV.

$< 0,6$ m²: 8,5 UI/kg cada 14 días por vía IM o IV.

b) Especiales:

En insuficiencia renal: No requiere ajuste.

En insuficiencia hepática: No administrar.

Indicaciones

Leucemia linfoblástica aguda.

Otras: En sustitución a la asparaginasa de *E. coli* en algunos pacientes que han presentado hipersensibilidad a la asparaginasa nativa.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al medicamento.
- Pancreatitis.
- Trastornos hemorrágicos relacionados con el tratamiento previo con 1-asparaginasa.

b) Relativas:

- Diabetes.
- Riesgo de sangrado.
- Insuficiencia hepática.

Compatibilidad con otros fármacos

Se aconseja no mezclar con otros medicamentos.

Efectos adversos

Se ha comunicado una menor toxicidad en niños que en adultos.

- Hematológicos: Coagulopatías por déficit de fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Pueden limitar la dosis. La depresión medular es rara.
- Digestivos: Náuseas y vómitos frecuentes. Alteración de la función pancreática y pancreatitis severa, ocasional.
- Hipersensibilidad: DLT. Reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas ocurren en el 10-30% de los pacientes. La administración intramuscular es menos inmunógena que la intravenosa. Pacientes con hipersensibilidad a la 1-asparaginasa de *E. coli* o a las de *E. coli* y *Erwinia* pueden presentar hipersensibilidad a la PEG-asparaginasa (un 14% y 26% respectivamente). La hipersensibilidad se puede tratar con antihistamínicos y/o corticoides.
- Otros: Hiperglucemia. Hiperuricemia. Ocasionalmente hipertermia, insuficiencia renal, trastornos del sistema nervioso central (depresión, somnolencia, alucinaciones, edema, agitación, convulsiones y parkinsonismo).

Monitorización de la toxicidad

Pruebas de función hepática, amilasa sérica, pruebas de función renal, hemograma completo, recuento de plaquetas, fibrinógeno, factores de coagulación, uricemia, glucosa en sangre y orina.

Farmacología

La pegaspargasa es una forma de 1-asparaginasa de *E. coli* conjugada con polietilenglicol, que "*in vivo*" se convierte en 1-asparaginasa. Es menos inmunógena y con una vida media más prolongada que la 1-asparaginasa.

La asparaginasa actúa hidrolizando la asparragina a ácido aspártico y amonio produciendo tras la inyección una rápida deplección del aminoácido circulante y con ello la muerte de las células neoplásicas al detenerse la síntesis proteica. Existe una cierta especificidad por las células neoplásicas dado que éstas carecen de asparragina sintetasa y dependen de la asparragina exógena para sobrevivir. Las células normales son menos sensibles ya que pueden sintetizar asparragina.

Farmacocinética

- Inicio de acción: a los 14 días.
- Distribución: Penetra en el líquido pleural y ascítico.
- Eliminación: Vía sistema reticuloendotelial y proteasas.
- Vida media de eliminación: 5-7 días.

Interacciones

Como la 1-asparaginasa.

CICLOFOSFAMIDA: Aumenta la toxicidad por disminución del metabolismo.

METOTREXATO: Disminuye el efecto del metotrexato.

MERCAPTOPURINA: Aumenta la toxicidad (hepatotoxicidad).

VINCRISTINA: Aumenta la toxicidad (neurotoxicidad).

PREDNISONA: Aumenta la toxicidad (hiperglicemia).

ANTICOAGULANTES ORALES: Potenciación del efecto.

ANTIDIABÉTICOS: Se produce el efecto "diabetes del citostático".

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de la leucemia linfoblástica.
2. La pegaspargasa no debe administrarse si ha sufrido inflamación del páncreas o una reacción alérgica previa a la pegaspargasa o tiene problemas de sangrado. Si este es su caso, asegúrese de que su médico tenga esta información.
3. Este fármaco aumenta la cantidad de glucosa en sangre. Esté seguro que su médico sabe que es diabético o que tiene alto el valor de glucosa en sangre.
4. La pegaspargasa puede incrementar el ácido úrico en sangre. Si padece gota, puede empeorar. Informe a su médico de este dato.
5. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
6. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
7. Fármacos a evitar: No tome medicamentos que afecten a la coagulación de la sangre como aspirina, ibuprofeno, acenocumarol, warfarina o dipiridamol, al menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
8. Evite el embarazo, suyo o el de su pareja mientras dure el tratamiento con este fármaco y hasta 3 meses después.
9. Está contraindicada la lactancia.

Consulte con su médico si nota alguno de estos efectos:

- Dificultad respiratoria, erupción cutánea.
- Hinchazón de la cara, labios o lengua.
- Náuseas y vómitos severos, con dolor abdominal.
- Amarilleo de la piel o los ojos.
- Fiebre, escalofríos.
- Sangrado inusual.
- Dolor u hormigueo en las piernas.
- Debilidad, cansancio.
- Dolor en el lugar de inyección.

PENTOSTATINA

Denominación

Pentostatina (DCI), Deoxicoformicina, 2-deoxicoformicina, DCF, co-vidarabina, NCS-218321.

Clasificación

Grupo L01XX: Otros citostáticos.

Presentación

Vial: Polvo blanco liofilizado con 10 mg de Pentostatina (DCI) clorhidrato. Contiene 50 mg manitol, hidróxido sódico o ácido clorhídrico como excipiente.

NIPENT. Laboratorios Lederle-Cyanamid.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir los viales de 10 mg con 5 mL de API o SF. Concentración resultante: 2 mg/mL.

Estabilidad: 72 horas a TA reconstituido con SF.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Es menos estable en medio ácido.

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,02	TA	NE	48 horas
	0,02	TA	PVC, vidrio	49 horas
	0,02	F	NE	96 horas
	0,002	TA	PVC, vidrio	48 horas
G5%	0,02	TA	NE	48 horas
G5%	0,02	TA	PVC, vidrio	54 horas
	0,02	F	NE	96 horas
	0,002	TA	PVC, vidrio	Incompatible (10% degradación en 11 horas)
RL	0,02	TA	NE	48 horas

Compatibilidad con envases y equipos

Compatible con vidrio, PVC y plásticos.

Vías y formas de administración

a) Inyección IV: Lenta en 3-5 minutos.

b) Perfusión intermitente: En 25-50 mL de SF en 15-30 min. La concentración de la solución diluida debe resultar entre 0,05 mg/mL- 2 mg/mL.

Precauciones en la administración

Para prevención de nefropatías por ácido úrico en pacientes con leucemia o linfoma, se aconseja una hidratación oral adecuada. En algunos casos puede ser necesaria la alcalinización de la orina. Se ha recomendado una pre-hidratación con 500-1000 mL y post-hidratación con 500 mL (glucosalino o solución equivalente). No irritante. En caso de extravasación, medidas generales.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

Vía IV:

Monoterapia: 4 mg/m² cada 2 semanas.

Continuar tratamiento hasta respuesta completa en ausencia de toxicidad limitante, administrando a continuación 2 dosis adicionales. Debe evaluarse la respuesta al tratamiento a los 6 meses. Si no hay respuesta (completa/parcial) a los 6 meses, se debe suspender el tratamiento. Si la respuesta es parcial, debe continuarse el tratamiento con el objetivo de alcanzar una respuesta completa. Si la máxima respuesta al tratamiento conseguida a los 12 meses es una remisión parcial, se debe suspender el tratamiento.

b) *En insuficiencia renal:*

Si Cl creatinina <60 mL/min, administrar el 50% de la dosis usual. En insuficiencia hepática, si bilirrubina >2 mg/dL se recomienda retrasar el ciclo hasta que recupere valores normales. Experiencia limitada en ambos casos.

c) *Dosis máxima:*

La administración de dosis altas, como las utilizadas en los estudios fase I (20-50 mg/m² en dosis divididas en 5 días) se ha asociado a toxicidad grave a nivel renal, hepático, pulmonar y SNC.

d) *Dosis pediátrica:*

Eficacia y seguridad no establecida (la tricoleucemia es una enfermedad propia del adulto).

Indicaciones

- España: Leucemia de células peludas (Tricoleucemia) en pacientes adultos (monoterapia).
- Otras: Micosis fungoide, leucemia linfoide crónica, linfoma de bajo grado, linfoma cutáneo de células T.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al medicamento. Pacientes con infección activa. Neutropenia intensa (recuento neutrófilos $< 200/\text{mm}^3$). Insuficiencia renal (Cl creatinina $< 50 \text{ mL/min}$).

b) Relativas:

- Embarazo. Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y renal; ajustar intervalo de dosificación también en neutropenia (no reducir la dosis sino retrasarla hasta recuento adecuado).

Compatibilidad con otros fármacos

No hay información en la bibliografía consultada sobre la compatibilidad en el mismo envase con otros fármacos.

Efectos adversos

- Hematológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Mielosupresión, especialmente neutropenia (recuperación 11-18 días). En enfermedad progresiva puede empeorar inicialmente la neutropenia.
Trombocitopenia y anemia. En muchas ocasiones se correlacionan con la enfermedad de base. Riesgo de infección.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos leves-moderados, diarrea, pérdida del apetito. Estomatitis. Alteraciones hepáticas; se ha descrito hepatotoxicidad grave.
- Neurológicos: Toxicidad limitante de la dosis. Astenia, fatiga, letargia. Menos frecuentemente: ansiedad, nerviosismo, confusión, depresión, hormigueo en pies y manos, insomnio, cefaleas, dolores musculares. Con dosis altas pueden aparecer convulsiones, coma.
- Cardiotoxicidad: Más frecuente en pacientes con cardiovasculopatías previas. Angina, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, arritmias agudas, edema.
- Dermatológicos/alérgicos: Piel seca, erupción maculopapular que puede ser grave y empeorar si se continúa el tratamiento, prurito, rash.
- Endocrino/metabólicos: Edema periférico frecuente.
- Renales: Ocasionalmente retención urinaria, disuria, fallo renal agudo pero moderado y reversible; raramente nefropatía por uratos.
- Respiratorios: Tos, bronquitis, disnea, epistaxis, edema pulmonar, rinitis, sinusitis, faringitis.
- Otros: Edema facial, síndrome gripal, eosinofilia, vasculitis, dolor en la espalda y en las articulaciones; conjuntivitis, fotofobia, visión anormal.

Monitorización

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la función renal (creatinina sérica y/o aclaramiento de creatinina). Antes de cada dosis hemograma, creatinina sérica y BUN. Durante los ciclos iniciales, se

puede necesitar la realización más frecuente de hemogramas completos. Control periódico de función hepática y ácido úrico. Control de signos y síntomas de infección (fiebre, escalofríos, síntomas respiratorios). Control de signos de trombopenia (hematuria, hematomas) y especial control en pacientes que la desarrollen (test de detección de sangre oculta, evitar vía intramuscular y punción venosa frecuente). Si hay toxicidad sobre SNC se recomienda suspender el tratamiento.

Farmacología

Actúa como un antimetabolito, inhibiendo el estado de transición del enzima adenosin desaminasa (ADA). Impide a la ADA el control intracelular de los niveles de adenosina mediante la deaminación irreversible de adenosina y deoxiadenosina. La acumulación de deoxiadenosina y deoxiadenosinatrifosfato dan lugar a la muerte celular, probablemente por la inhibición de la síntesis de ADN o ARN. La mayor actividad del ADA se encuentra en las células del sistema linfóide y en células T mayor que en células B. El efecto citotóxico general de pentostatina se explica por la inhibición del ADA, la inhibición directa de la síntesis de ARN y el aumento del daño al ADN. No se conoce el mecanismo tumoral preciso en la tricoleucemia, pero ha demostrado especial actividad en neoplasias indolentes con bajas concentraciones de ADA (como la leucemia de células peludas) además de en otras neoplasias linfoides.

Farmacocinética

- Distribución: Unión a proteínas plasmáticas 4%. Buena distribución a tejidos, concentración elevada en tejidos linfáticos. Atraviesa mal BHE (concentración en LCR 10-12% de las plasmáticas). Volumen de distribución medio 20,1 l/m².
- Metabolismo: Se metaboliza en baja proporción, dando lugar a metabolitos activos.
- Eliminación: Eliminación renal (50-96% en forma inalterada en 24 horas. Semivida de eliminación media de 5,7 horas (18 h en insuficiencia renal); aclaramiento 52-68 mL/min/m² (27 mL/min/m² en insuficiencia renal).

Interacciones

ALOPURINOL: Posible aparición de erupciones cutáneas.

VIDARABINA: Se potencian los efectos del antivírico, con aumento de las reacciones adversas de ambos fármacos.

FLUDARABINA: Aumento del riesgo de toxicidad pulmonar fatal.

CICLOFOSFAMIDA EN DOSIS ALTAS: Toxicidad cardíaca grave (fibrilación ventricular). Descritos al menos dos casos de desenlace fatal.

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia.

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de un tipo de leucemias.
2. Fármacos a evitar: No tome aspirina o productos que la contengan (como algunos preparados anticatarrales), a menos que lo haya notificado a su médico. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
3. Evite consumir bebidas alcohólicas, puede aumentar la toxicidad del tratamiento.
4. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Comunique a su médico inmediatamente si presenta signos de infección (fiebre, escalofríos, tos, dolor en el pecho, molestias o escozor al orinar). Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
5. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
6. Este medicamento puede aumentar temporalmente la posibilidad de sangrado; su médico ajustará la dosis para evitar este problema. Sin embargo, si se presentase cualquier sangrado no habitual (en orina, esputo, piel, saliva) comuníquesele a su médico.
7. Precaución al conducir pues este medicamento puede producir somnolencia.
8. Deben evitar el embarazo si usted o su pareja reciben tratamiento con pentostatina. Si es usted varón, debe evitar engendrar hijos durante el tratamiento y en los 6 meses siguientes.
9. Está contraindicada la lactancia.
10. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 2 días después de la administración del fármaco. No es necesario sobre las heces.

PROCARBAZINA

Denominación

Procarbazina.

Clasificación

Grupo L01XB: Citostático del grupo de las metilhidrazinas.

Presentación

Cápsulas de 50 mg. NATULAN[®]. Sigma Tau.

Almacenamiento

Mantener en lugar fresco y seco y protegido de la luz.

Reconstitución

No procede.

Vías y formas de administración

Vía oral.

Precauciones en la administración

Tomar con abundante cantidad de agua.

Dosificaciones

a) Habituales:

100 mg/m²/día durante 7-14 días cada 3-4 semanas.

b) Especiales:

Disminuir la dosis o aumentar la frecuencia interciclo en caso de mielosupresión.

c) Dosis máxima de 300 mg/día.

d) Dosis pediátrica:

Inicialmente 50 mg/m² durante una semana seguido de 100 mg/m². Dosis de mantenimiento una vez obtenida la máxima respuesta 50 mg/m².

Indicaciones

- Enfermedad de Hodgkin.
- Linfoma no Hodgkin.
- Tumor cerebral.

Contraindicaciones

- Alcoholismo.
- Mielosupresión.
- Feocromocitoma.
- Hipersensibilidad a procarbazina.
- Insuficiencia cardíaca, hepática o renal.
- Embarazo y lactancia.

Efectos adversos. Monitorización

- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos (10-25%), diarrea (1-9%), anorexia, estomatitis, sequedad de boca, disfagia, dolor abdominal, estreñimiento (1-9%).
- Hematológicos: Pancitopenia, eosinofilia, anemia hemolítica, hemorragias (1-9%).
- Neoplasias secundarias no linfoides: Leucemia mielocítica aguda y mieloesclerosis maligna.
- Pulmonares: Neumonitis intersticial.
- Sexuales: Disfunción gonadal, azoospermia a menudo irreversible y amenorrea.

Farmacología

La procarbazina es un agente electrofílico que actúa específicamente durante la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas formando puentes intra e intercatenarios en la doble hélice del DNA, provocando interferencias importantes en los procesos de transcripción y replicación del DNA.

Farmacocinética

- Absorción oral rápida y completa.
- Distribución amplia, atraviesa la BHE.
- Metabolismo hepático rápido. Tiene metabolitos activos e inactivos.
- Eliminación mayoritariamente renal en forma de metabolitos.

Interacciones

Los alimentos ricos en TIRAMINA pueden provocar crisis hipertensivas si se toman junto a este medicamento ya que la procarbazina tiene propiedades parecidas a los IMAO.

Con el ALCOHOL puede aparecer rubor y calor facial.

Los DEPRESORES DEL SNC tienen un efecto aditivo pudiendo aumentar la toxicidad de procarbazina.

Información al paciente

1. Evitar el alcohol.
2. Evitar alimentos ricos en tiramina, pueden provocar crisis hipertensivas.
3. Beba abundantes líquidos mientras dure el tratamiento.
4. Puede causar daños en el feto, evitar embarazo durante el tratamiento.

5. Puede causar esterilidad.
6. Este medicamento puede disminuir la capacidad de combatir infecciones, avise a su médico en caso de infección.
7. Puede provocar esterilidad.
8. Comunique a su médico si aparecen manchas en la piel, hemorragias, hematomas, confusión mental, dolor de cabeza, adormecimiento u hormigueo en pies y manos.

RALTITREXED

Denominación

Raltitrexed (DCI), ZD1694, ICID1694.

Clasificación

L01BA02: Antimetabolitos: Análogos del ácido fólico.

Presentación

RALTITREXED VIAL LIOF 2 mg. Laboratorios Astra Zeneca (Tomudex[®])

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir con 4 mL API.

Concentración resultante: 0,5 mg/mL.

Estabilidad: 24 horas en frigorífico.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Diluir la dosis en 50-250 mL de SF o G5%. Administrar inmediatamente.

No mezclar con ningún otro fármaco

Compatibilidad con envases y equipos:

No se han descrito incompatibilidades con PVC vidrio, poliolefina o material de jeringas o equipos de administración intravenosa.

Vías y formas de administración

a) Infusión IV corta (15-30 min).

Precauciones en la administración

Proteger de la luz la preparación del fármaco.

Dosificación

a) *Habituales:*

Politerapia, monoterapia.

- 3 mg/m² (máximo 3,5 mg/m²) cada 3 semanas.

b) *Pediátricas:*

La seguridad y eficacia en niños no se ha establecido.

c) Insuficiencia renal:

- ClCr 25-65 mL/min: Administrar el 50% de la dosis cada 4 semanas.
- ClCr <25 mL/min: No administrar.

d) Insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia leve o moderada no es preciso modificar dosis. En presencia de insuficiencia grave, suspender el tratamiento.

e) Depresión medular:

- Leucocitos <1.900/mm³ o plaquetas <49.000/mm³ (toxicidad hematológica grado 3 de la OMS) o toxicidad gastrointestinal grado 2 de la OMS: Administrar el 75% de la dosis.
- Leucocitos <1.000/mm³ o plaquetas <25.000/mm³ (toxicidad hematológica grado 4 de la OMS) o toxicidad gastrointestinal grado 3 de la OMS: Administrar el 50% de la dosis.

Indicaciones

Autorizadas en España: Cáncer colorrectal avanzado.

Otras posibles indicaciones: Cáncer de mama, páncreas, pulmón no microcítico.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al raltitrexed.

b) Relativas:

Depresión medular, insuficiencia hepática o renal (ClCr <25 mL/min). Embarazo y lactancia.

c) Precauciones:

Quimioterapia reciente, depresión medular, tratamiento concomitante con ácido fólico, radioterapia de la médula ósea.

Compatibilidad con otros fármacos

No se dispone de datos.

Efectos adversos

- Gastrointestinales: Limitante de dosis. Frecuentemente náuseas, vómitos, diarrea, anorexia. Menos frecuente mucositis, estomatitis, dispepsia y estreñimiento.
- Hematológicos: Frecuentemente depresión medular (dosis limitante) leve o moderada, aunque en algunas ocasiones puede ser grave.
- Otros: Anorexia y astenia intensa (limitante de dosis), fiebre, alteraciones hepáticas, artralgias, erupciones cutáneas, conjuntivitis, malestar general, cefalea.

Monitorización de la toxicidad

Realizar controles periódicos hematológicos completos, análisis de orina y pruebas de función renal y hepática. En presencia de depresión medular, debe ajustarse la dosis.

Farmacología

El raltitrexed es un antineoplásico perteneciente al grupo de los antimetabolitos, inhibidor selectivo de la timidilato sintetasa. Se inhibe la síntesis del trifosfato de timidina, con lo que se interrumpe la síntesis del ADN.

Farmacocinética

- Distribución: Unión a proteínas 93%. Vd: 492 litros.
- Eliminación: Intracelularmente es metabolizado a derivados poliglutamatos. Se elimina principalmente por el riñón en forma inalterada (50%) y por heces (15%). $t_{1/2}$: 8,2-257 h.

Interacciones

ACIDO FÓLICO Y DERIVADOS: Evitar la administración conjunta.

VACUNAS CON MICROORGANISMOS VIVOS: La vacunación con microorganismos vivos puede producir infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos por fármacos antineoplásicos

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
4. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual.

RITUXIMAB

Denominación

RITUXIMAB (DCI), IDEC-C2B8, anticuerpo monoclonal IDEC-C2B8, anticuerpo monoclonal anti CD20, anticuerpo monoclonal C2B8.

Clasificación

L01XC: Otros antineoplásicos. Anticuerpo monoclonales.

Nombre registrado

MABTHERA 500 mg. Vial con 500 mg/50 mL de rituximab. Laboratorio Roche.

MABTHERA 100 mg. Vial con 100 mg/10 mL de rituximab. Laboratorio Roche.

Concentración 10 mg/mL.

Almacenamiento

Frigorífico.

Reconstitución

El vial viene reconstituido a una concentración de 10 mg/mL.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Conservación	Envase	Estabilidad
SF	1-4	F/TA, PL	No interfiere	24 h / 12 h
G5%	1-4	F/TA, PL	No interfiere	24 h / 12 h

Compatibilidad con envases y equipos

Se puede administrar tanto en plástico como en vidrio.

Vías y formas de administración

- Perfusión IV continua. Diluir en 500 mL SF y administrar en 3-8h. Iniciar la perfusión a un ritmo de 50mg/h. Posteriormente incrementar el ritmo cada 30 minutos hasta alcanzar 400 mg/h, con incrementos de 50 mg/h.

Perfusiones posteriores pueden iniciarse a un ritmo de 100 mg/h e incrementar el ritmo en 100 mg/h cada 30 minutos hasta alcanzar los 400 mg/h.

- IV directa, perfusión intermitente: Evitar por la posible aparición de reacciones de hipersensibilidad.

Precaución en la administración

No debe administrarse en forma de bolo IV. Se recomienda pretratar al paciente para evitar efectos secundarios derivados de su administración. La administración de rituximab en pacientes con elevado número de células malignas circulantes o con elevada carga tumoral, puede provocar la lisis tumoral masiva, por lo que se recomienda administrar el primer ciclo a una velocidad de perfusión inferior a la indicada, así como la monitorización continuada del paciente durante su administración (pulso, respiración y presión sanguínea) y hasta 30 min. finalizada la perfusión.

Las reacciones anafilácticas pueden aparecer desde los 30 min hasta las 2 horas de iniciar la perfusión. Para prevenir la aparición de las mismas se recomienda:

- Incrementar el ritmo de perfusión cada 30 min hasta alcanzar el ritmo de perfusión recomendado.
- Administrar difenidramina 50 mg (vo) y acetaminofeno 650 mg (vo) antes de su administración y durante la administración si el paciente lo requiere.

En caso de aparecer una reacción de tipo alérgico, se recomienda detener la perfusión. Se ha observado que después de superar esta reacción puede volver a deteriorarse el estado del paciente, por lo que se recomienda mantener la monitorización del paciente hasta que se haya superado el proceso. Si aparecen estas reacciones y son de carácter moderado se recomienda administrar difenidramina, acetaminofeno, salbutamol y suero fisiológico IV. En caso de reacciones severas se aconseja administrar difenidramina 50 mg IV, epinefrina IV 1: 1.000 (1mL), metilprednisolona IV 125 mg y nebulizaciones con salbutamol. La mayoría de los pacientes que desarrollan reacciones anafilácticas de carácter moderado pueden completar su terapia, sin embargo en aquellos pacientes que sufren reacciones anafilácticas de carácter grave hay que valorar los riesgos y beneficios que supone su administración.

Dosificaciones

a) Habituales:

Semanal:

375 mg/m²/semanal (día 1), hasta un total de 4 dosis.

Cada tres semanas:

375 mg/m² en las 72 horas anteriores o después del día 1 del régimen CHOP.

Trasplante médula ósea

375 mg/m² el día 0.

b) Especiales:

IH: No requiere ajuste.

IR: No requiere ajuste.

c) Pediatría:

La seguridad y eficacia del rituximab no ha sido todavía establecida en este grupo poblacional.

d) Dosis máxima:

Información no disponible

Indicaciones

Linfoma no Hodgkin de células B de bajo grado o folicular, CD20 positivo.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Pacientes con hipersensibilidad a rituximab o proteínas murinas.

No administrar en pacientes que reciban cisplatino ya que puede producir daño renal severo. No esta aprobada la combinación de cisplatino con rituximab.

b) Relativas:

Pacientes con alteraciones cardio-respiratorias.

Pacientes con elevada carga tumoral y elevado riesgo de lisis tumoral (administrar alopurinol e hidratación).

Pacientes con historia de alergias o hipersensibilidad a medicamentos.

Embarazo y lactancia.

Compatibilidad con otros fármacos

No se recomienda administrar junto con otro fármaco.

Efectos adversos. Monitorización

- Alérgico/inmunológico: Formación de anticuerpos (<1%).
- Hipersensibilidad relacionada con la perfusión (TLD). (80%).
- Hematológico: Neutropenia febril, anemia (1%), linfopenia, trombocitopenia (8%), alterac. coagulación (0,3%).
- Cardiovasculares: Arritmias (2%), angioedema (13%), hipotensión (10%), hipertensión (0,3%).
- Síntoma constitucional: Astenia (16%), fiebre (49%), dolor de cabeza (14%), irritación de la garganta (6%).
- Dermatológicas: Reacciones mucocutáneas del tipo Síndrome de Steven-Johnson (TLD), prurito (10%), rash (10%), urticaria (8%).
- Gastrointestinal: Diarrea (4%), nauseas (18-23%), vómitos (7%).
- Metabólicas: Hipocalcemia, hiperkalemia, hiperuricemia, elevación de LDH, hiperglucemia.
- Musculoesqueléticas: Artralgia, mialgia (7%).
- Pulmonares: Asma, bronquiolitis obliterante, broncoespasmo (8%), tos (3%), disnea, hipoxia, infiltración pulmonar, rinitis. Pueden desarrollarse a la 1-2h de iniciarse el tratamiento.
- Renal: Fracaso renal.
- Otros: Neurológico, dolor (11%), síndrome de lisis tumoral, oftálmicas, inmunológicas.

Monitorización toxicidad

Título de anticuerpos antimurina antes de iniciar el tratamiento. Periódicamente: hemogramas, determinar la función cardiaca y pulmonar. Monitorización de los pacientes con alteraciones cardio-respiratorias y con elevada carga tumoral durante la administración del fármaco.

Farmacología

Anticuerpo monoclonal que se une al antígeno de membrana CD20, localizado en los linfocitos pre-B y B maduros. El antígeno se expresa en más del 95% de todos los linfomas no Hodgkin de células B.

Farmacocinética

Variabilidad interindividual: Amplia variabilidad. Depende del tamaño tumoral y el número de linfocitos B CD20 positivos circulantes.

- Distribución: Atraviesa la BHE (1-1,7% de la concentración sérica). Vd: 4205 ± 2004 a 2732 ± 980 mL. Unión a proteínas plasmáticas: Información no disponible.
- Metabolismo: Sin información disponible. Parece ser que no se forman metabolitos activos.
- Eliminación: $t_{1/2}$: 76.3 ± 31.1 a 205.8 ± 95.8 h (para dosis de 375 mg/m^2). Aumenta con la dosis y en dosis repetidas.

Interacciones

ANTIHIPERTENSIVOS: Incrementan el efecto hipotensor del rituximab durante la perfusión.

VACUNAS DE AGENTES VIVOS. Disminución de la respuesta inmunológica.

CISPLATINO: Incrementa el riesgo de daño renal severo. No está aprobada la combinación de cisplatino y rituximab.

Información al paciente

1. Informar a su médico si está tomando algún fármaco hipotensor. Se aconseja retirar la medicación hipotensora 12h antes de iniciar la perfusión.
2. No tomar este fármaco en caso de hipersensibilidad al mismo.
3. No vacunarse mientras dure el tratamiento ya que puede disminuir las defensas inmunológicas.
4. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
5. Administrar con precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares y pulmonares. La administración con antraciclinas o ciclofosfamida pueden potenciar esta toxicidad.
6. Puede ocasionar daños al feto.
7. Para prevenir las reacciones propias de la perfusión intravenosa se recomienda administrar previamente antihistamínicos y analgésicos.
8. Se recomienda iniciar la administración a un ritmo de perfusión de 50 mg/h e ir aumentándolo paulatinamente si no se observa ningún problema durante su administración.
9. Administrar con precaución a pacientes con elevada carga tumoral con elevado riesgo de lisis tumoral (se recomienda administrar alopurinol e hidratación).
10. El paciente debe estar continuamente monitorizado.

TEGAFUR

Denominación

Tegafur (DCI), FT-207, ftorafur.

Clasificación

L01BC03: Antimetabolitos: análogos de la pirimidina.

Presentación

TEGAFUR/URACILO SOBRES 100/224 mg. Laboratorios Bristol Myers (UFT[®]).

TEGAFUR CAPSULAS 400 mg. Laboratorios Almirall Prodesfarma (Utefos[®]).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente.

Vías y formas de administración

Vía oral.

Precauciones en la administración

Ingerir abundante cantidad de líquidos durante el tratamiento.

Dosificación

a) Habituales:

Politerapia, monoterapia.

- 600 mg/día, hasta 60 meses.
- 1 g/m²/día, en 2-4 dosis, durante 14-21 días, cada 4-6 semanas.
- 600 mg/m²/día, hasta que leucocitos <2.000/mm³.
- 0,75-2,5 g/m²/día, durante 21-28 días, en ciclos repetidos con descanso de 2-3 semanas.
- 300-400 mg/m²/día (asociado a uracilo, equivale a 400-600 mg de tegafur sólo) en 2-3 tomas.

b) Pediátricas:

Su eficacia y seguridad en niños no han sido establecidas.

c) Insuficiencia renal:

No se dispone de recomendaciones específicas.

d) Insuficiencia hepática:

Se debe ajustar la dosis del paciente con insuficiencia hepática, aunque no existen recomendaciones establecidas.

Indicaciones

Autorizadas en España:

UFT[®]: Carcinoma gástrico, de páncreas, colorrectal, de vías biliares e hígado. Carcinoma de mama. Carcinoma de cérvix. Carcinoma de pulmón. Carcinoma de vejiga y próstata. Carcinoma de cabeza y cuello.

Utefos[®]: Carcinoma gástrico, de páncreas, colorrectal. Carcinoma de mama. Carcinoma de vejiga. Carcinoma de cabeza y cuello.

Otras posibles indicaciones: Cáncer renal.

Contraindicaciones

a) *Absolutas:*

Hipersensibilidad al tegafur o al 5-fluorouracilo.

b) *Relativas:*

Insuficiencia hepática o renal, depresión medular. Embarazo y lactancia.

c) *Precaución:*

Insuficiencia hepática (aumento de la toxicidad), desnutrición, depresión medular, quimioterapia o radioterapia mielosupresoras previas, cirugía en el mes anterior.

Efectos adversos

- Alérgicos, dermatológicos: Alopecia y ocasionalmente erupción en extremidades, fotodermatitis.
- Cardiovasculares: Raramente angina de pecho, tromboflebitis, aneurisma, embolismo.
- Digestivos: Toxicidad limitante de la dosis. Frecuentemente estomatitis dosis limitante, náuseas y vómitos, diarrea, úlcera digestiva, hemorragia.
- Hematológicos: Ocasionalmente depresión medular (dosis limitante).
- Otros: Neurotoxicidad (dolor de cabeza, síndrome cerebelar), esclerosis biliar, colecistitis, alteraciones oculares.

La administración intravenosa se acompaña de una mayor toxicidad sin un aumento de la eficacia por lo que se desaconseja.

En presencia de insuficiencia hepática se produce un aumento de la toxicidad en especial de la hematológica (leucopenia) y de gastrointestinal (mucositis).

Monitorización de la toxicidad

Realizar frecuentemente controles hematológicos, y de función hepática y renal. Examinar la mucosa bucal para controlar la aparición de mucositis.

Farmacología

Se considera un profármaco del 5-FU. Es un antimetabolito de la uridina (base pirimidínica) y actúa por antagonismo competitivo en el proceso de síntesis (fase S del ciclo celular) de ADN y ARN, provocando la síntesis de cadenas anómalas y deteniendo el proceso de síntesis.

Farmacocinética

- Absorción: Se absorbe completamente tras su administración oral. La concentración máxima se obtiene a las 3 horas.
- Distribución: Atraviesa bien la barrera hematoencefálica alcanzando concentraciones en LCR similares a las plasmáticas. Vd: 0,4-0,81/kg.
- Eliminación: Sufre metabolismo intracelular y sobre todo hepático dando lugar principalmente a 5-fluorouracilo. Se elimina principalmente por riñón, tanto el fármaco inalterado como sus metabolitos. $t_{1/2}$. 6-16h.

Interacciones

VACUNAS CON MICROORGANISMOS VIVOS: La vacunación con microorganismos vivos puede producir infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos por fármacos antineoplásicos

FENITOINA: disminución del metabolismo hepático y la unión a proteínas, con aumento de la concentración plasmática de fenitoina y riesgo de toxicidad.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
4. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual.
5. Tome abundante cantidad de líquido (mínimo 2l/día) durante el tratamiento.

TEMOZOLOMIDA

Denominación

Temozolomida.

Clasificación

L01AX: Agentes Alquilantes.

Presentación

Cápsulas duras de 5, 20, 100 y 250 mg.

TEMODAL[®]. Laboratorios Schering-Plough S.A.

Almacenamiento

Mantener a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

No procede.

Vías y formas de administración

Vía oral.

Precauciones en la administración

Administrar en ayunas.

Tragar las cápsulas enteras con un vaso de agua, no abrirlas ni masticarlas ya que el polvo de las cápsulas es irritante. Evitar el contacto con piel y mucosas.

Dosificaciones*a) Habituales:*

En el adulto las dosis habituales son de 150-200 mg/m²/día VO durante 5 días cada 28 días.

b) Especiales:

En caso de mielosupresión será necesario disminuir la dosis o la frecuencia interciclo. No se dispone de información en los casos de insuficiencia renal o hepática.

c) Dosis pediátrica:

Si el niño tiene más de tres años la dosis a administrar es igual a la de adultos.

d) Pacientes tratados previamente con quimioterapia:

La dosis inicial es de 150 mg/m² al día a incrementar durante el segundo ciclo a 200 mg/m²/día siempre que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea 1.500/mm³ y la cifra de trombocitos sea 100.000/mm³ en el día uno del siguiente ciclo.

Indicaciones

Glioblastoma multiforme en segunda línea (presenta recurrencia o progresión después de terapia estándar).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a temozolomida o dacarbazina. Mielosupresión severa. Embarazo y lactancia.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: Neutropenia y trombocitopenia con recuperación rápida y no acumulativa.
- Alérgicos/Dermatológicos: Rash (6%), alopecia.
- Gastrointestinales: Náuseas, vómitos (43-36%), estreñimiento (17%), anorexia (11%), diarrea (8%), dispepsia.
- Generales: Fatiga (22%), fiebre (6%), astenia, dolor, pérdida de peso.
- Neurológicos: Cefalea, somnolencia (14-16%), mareos (raro).
- Respiratorios: Disnea (raro).

Farmacología

La temozolamida es un triazeno que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química al compuesto activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia fundamentalmente de una alquilación en la posición O6 de la guanina, con una alquilación adicional que se produce también en la posición N7. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del aducto metilo.

Farmacocinética

- Absorción oral: Rápida, biodisponibilidad oral completa.
- Distribución: Atraviesa la BHE. Baja unión a proteínas plasmáticas.
- Metabolismo: Hidrólisis espontánea a pH fisiológico, el metabolito es activo.
- Eliminación: Hidrólisis espontánea dependiente del pH.

Interacciones

Riesgo de toxicidad aditiva con otros fármacos mielosupresores.

Los alimentos pueden interferir en la absorción de la temozolomida, por lo que se aconseja administrar el medicamento en ayunas.

TENIPÓSIDO

Denominación

Tenipósido (DCI), VM-26, PT, PTG.

Clasificación

Grupo L01CB: Derivados de la Podofilotoxina.

Presentación

Ampolla conteniendo solución inyectable 50 mg de tenipósido en 5 mL disolvente orgánico que contiene N-dimetilacetamida, aceite de ricino polioxetilado, alcohol bencílico, ácido málico y etanol absoluto.

Concentración 10 mg/mL.

PH = 5.

Vumon[®]. Laboratorio Bristol-Myers Squibb.

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Más estable en vidrio ya que contiene Cremofor que puede solubilizar plastificantes u otros aditivos de los plásticos.

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,1-0,4	TA o F	Vidrio	24 h
	0,1	TA	PVC	8 h
	1	TA	PVC,	4 h
G5%	01-0,2	TA o F	Vidrio	24 h
	0,1	TA	PVC	4 h
	1	TA	PVC,	4 h
	0,4	TA	Vidrio	24 h

Compatibilidad con envases y equipos

- Envases de vidrio, polipropileno y polietileno.
- No utilizar PVC ya que es más inestable.

Vías y formas de administración

Perfusión IV intermitente: Administrar en un tiempo de al menos 45-60 min. diluido en SF o G5% a una concentración máxima de 1 mg/mL.

Precauciones en la administración

Es vesicante. Si ocurre extravasación puede dar lugar a irritación de los tejidos y flebitis.

La administración rápida puede dar lugar a una hipotensión.

Antes de administrar descartar la posible formación de precipitados. Puede precipitar por agitación excesiva.

Dosificaciones

a) Habituales:

165-180 mg/m²/día IV una o dos veces por semana, durante 4-6 semanas.

250 mg/m² IV semanal, durante 4-8 semanas. 20-90 mg/m²/día durante 5 días cada 4-6 semanas. Existen numerosas dosis dependiendo de la enfermedad, de la respuesta y la terapia concomitante.

b) Dosis especiales:

Dosis en IR:

ClCr 10-50 mL/min: Administrar 75% de la dosis. ClCr <10 mL/min: administrar 50% de la dosis.

Dosis en IH:

Se recomienda reducción del 50% en pacientes con Bilirrubina de 1,2-2 mg/dL y del 75% si Bilirrubina >2 mg/dL.

c) Dosis pediátricas:

130-180 mg/m²/día una vez por semana durante 4-8 semanas.

165 mg/m² 2 veces por semana, 8-9 dosis.

250 mg/m² una vez por semana durante 4-8 semanas.

Indicaciones

- Leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica.
- Neuroblastoma y otros tumores sólidos infantiles.
- Tumores cerebrales malignos.
- Linfomas Hodgkin y no Hodgkin.
- Tumores de vejiga.
- Cáncer microcítico de pulmón.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Hipersensibilidad al fármaco o a los excipientes, leucopenia o trombocitopenia graves.

b) Relativas:

Deberá administrarse con precaución en aquellos pacientes que hayan recibido medicamentos en cuya fórmula esté incluido el aceite de ricino polioxetilado (Cremofor). También debe administrarse con precaución en pacientes con médula ósea comprometida por el tumor y también en caso de disfunción hepática y/o renal.

Compatibilidad con otros fármacos

- Administración en Y:

Físicamente compatible con los siguientes fármacos:

Aciclovir, Aminofostina, Amikacina, Aztreonam, Bicarbonato sódico, Bleomicina, Calcio gluconato, Carboplatino, Dactinomicina, Daunorrubicina, Doxorubicina, Famotidina, Fluconazol, Fludarabina fosfato, Fluorouracil, Ceftazidima, Ceftriaxona, Clorpromazina, Cimetidina, Dacarbazina, Ondansetrón, Ranitidina, Vancomicina, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: Leucopenia y/o trombocitopenia que son de naturaleza reversibles y dosis-dependiente.
- Gastrointestinales: Náuseas, diarreas, vómitos y mucositis.
- Cardiovasculares: Se puede producir hipotensión por administración rápida del medicamento.
- Dermatológicos: Alopecia, rash.
- Hepáticos: Elevación transitoria de enzimas hepáticos, hiperbilirrubinemia.
- Reacciones alérgicas: Fiebre, escalofrío, taquicardia, broncoespasmo, disnea, rubor facial.
- Monitorización de la toxicidad: Hemograma completo periódicamente, función renal y hepática. Controlar durante la administración la tensión arterial.

Farmacología

Su mecanismo de acción parece depender de la inhibición de topoisomerasa tipo II, se forma un complejo ternario topoisomerasa II-fármaco-ADN. Es un citostático fase específico que actúa al final de la fase S o en la G2 del ciclo celular impidiendo la mitosis. Produce también roturas monocatenarias en el DNA.

Farmacocinética

- Distribución: Presenta un Vd 7.5 -30 l/m² en adultos y 3-10 l/m² en niños. Unión a las proteínas plasmáticas en un 99,4%.
- Metabolización: Ocurre fundamentalmente en el hígado 86%.
- Eliminación: La vía de excreción predominante es la biliar y entre un 4-14% se elimina por la orina sin cambios. Tiene una vida media terminal de aproximadamente 5 h.

Interacciones

ANTICONVULSIVANTES: El aclaramiento de tenipósido se incrementa significativamente en paciente que reciben concomitantemente estos fármacos.

Información al paciente

1. Juntos con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. Antes de cada tratamiento se le realizará un control hematológico. La dosis y el período de administración dependerán de los resultados.
3. Hay medicamentos que interacciona con tenipósido. No tome aspirina o medicamentos que los contengan como pueden ser los anticatarrales. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otra medicación y antes de la administración de vacunas.
4. Si usted o su pareja están en tratamiento no debe quedar embarazada.
5. Este fármaco está contraindicado en la lactancia.
6. Tenipósido puede causar esterilidad en el hombre o menopausia permanente en la mujer. Si usted o su pareja están programando tener hijos, hágale con su médico antes del tratamiento.
7. Este medicamento puede producir la pérdida de cabello. Al finalizar el tratamiento el pelo le crecerá de nuevo, aunque su color y textura pueden cambiar. Se recomienda que use champús neutros, use cepillos suaves, proteja su cabeza del sol y frío, no utilice el aire caliente del secador, evite tintes y permanentes.
8. Pequeñas cantidades de alcohol parecen no afectar la eficacia y seguridad de este medicamento.
9. Puede tener náuseas o vómitos después del tratamiento, el médico le prescribirá otras medicinas para evitarlo. Además se le recomienda comer pequeñas cantidades de alimentos ligeros varias veces al día y beber con frecuencia pequeñas cantidades de líquidos fríos y ligeros entre las comidas.
10. Puede ocasionarle estreñimiento o diarrea. Para la diarrea, coma y beba en pequeñas cantidades y haga dieta blanda. Para el estreñimiento si usted puede, realice ejercicio, beba líquido en abundancia y aumente el consumo de fibra en la dieta.
11. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para evitar infecciones. Utilice cepillos de cerda suave, cepílese los dientes después de cada comida, coma comidas blandas, evite los salados, picantes y bebidas calientes.
12. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados y respete normas higiénicas como lavado de manos frecuentes, limpieza de los utensilios de aseo, lavar la ropa separada del resto de la casa.
13. Añada lejía al inodoro y tire de la cisterna siempre que lo utilice, dos o tres veces hasta 7 días después del tratamiento.

Consulte con su médico cuando presente los siguientes síntomas:

- Rash cutáneo, picor o urticaria.
- Hinchazón en labios, cara o lengua.
- Fiebre, escalofríos o dolor de garganta.
- Dificultad para respirar.
- Náuseas, vómitos o diarreas incontrolables.
- Sangrado inusual.

TIOGUANINA

Denominación

Tioguanina (DCI), 6-TG.

Clasificación

L01BB03: Antimetabolitos: análogos de la purina.

Presentación

COMPRIMIDOS 40 mg. Laboratorios Wellcome (Tioguanina[®]).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente.

Vías y formas de administración

Vía oral.

Precauciones en la administración

Mantener una ingesta suficiente de agua y alcalinizar la orina.

Dosificación

a) Habituales:

Politerapia, monoterapia.

- 2-3 mg/kg/día ó 75-100 mg/m²día.
- 100 mg/m²/12h, durante 8-21 días.
- 40 mg/m²/12h, durante 4 días cada semana.
- 100 mg/m²/12h, durante 4 días cada 3-4 semanas.

b) Pediátricas:

Politerapia, monoterapia.

- 2-3 mg/kg/día.
- 100 mg/m²/12h, durante 8-21 días.
- 40 mg/m²/12h, durante 4 días cada semana.
- 100 mg/m²/12h, durante 4 días cada 3-4 semanas.
- 60-300 mg/m²/ día.

c) Insuficiencia renal:

Considerar reducción de dosis en insuficiencia renal.

d) Insuficiencia hepática:

Considerar reducción de dosis en insuficiencia hepática.

e) Otras condiciones:

No es preciso ajustar la dosis en tratamiento concomitante con alopurinol.

Indicaciones

Autorizadas en España: Leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia granulocítica crónica. Otras posibles indicaciones: Tumores metastásicos cerebrales (mama o pulmón), linfoma no Hodgkin en niños, psoriasis.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la tioguanina.

Resistencia a la tioguanina. Frecuentemente se da resistencia cruzada con mercaptopurina. Embarazo y lactancia.

Precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática (reducir la dosis), depresión medular, historia de gota o cálculos renales de uratos.

Efectos adversos

Depresión medular (limitante de dosis), toxicidad hepática, toxicidad gastrointestinal (ocasionalmente náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, y raramente estomatitis), hiperuricemia.

Monitorización de la toxicidad

Controles periódicos hematológicos y de la función hepática y renal.

Farmacología

La tioguanina es un antimetabolito análogo de la purina con actividad específica sobre la fase S del ciclo celular, incorporándose a la síntesis de purinas e inhibiendo la síntesis de ADN. Se produce resistencia cruzada entre tioguanina y mercaptopurina.

Farmacocinética

Absorción: Biodisponibilidad oral 14-46%. Concentración sérica máxima tras la administración a las 8 horas.

Eliminación: Excreción renal 40%. $t_{1/2}$: 80 min.

Interacciones

BUSULFÁN: Aumento de la toxicidad (varices, hepatotoxicidad).

CARBAMAZEPINA: Disminución de los niveles séricos del antiepiléptico por disminución de la absorción.

GENTAMICINA: Potenciación de la toxicidad del aminoglucósido.

VACUNAS CON MICROORGANISMOS VIVOS: La vacunación con microorganismos vivos puede producir infecciones graves en pacientes inmunodeprimidos por fármacos antineoplásicos.

Información al paciente

1. No tome este medicamento en caso de alergia a la mercaptopurina o tioguanina, embarazo o lactancia.
2. Evite el embarazo, suyo o de su pareja, mientras tome la medicación y al menos tres meses después.
3. Tome el medicamento con el estómago vacío, una hora antes o dos horas después de las comidas. Tome de 6 a 8 vasos al día de agua o líquidos mientras dure el tratamiento.
4. Si ha olvidado tomar una dosis, siga con la pauta habitual y no doble la dosis siguiente.
5. Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave.
6. Avise a su médico si aparecen síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, más de 4 deposiciones diarreicas al día, más de un episodio de vómito al día, coloración amarillenta de la piel y ojos.

TIOTEPA

Denominación

Tiotepa, trietilenotiofosfamida, TSPA, TESPA.

Clasificación

Grupo L01AC: Agentes alquilantes. Es un antineoplásico aziridínico.

Presentación

5 Ampollas de 1 mL con 10 mg de tiotepa (10 mg/mL).

ONCO TIOTEPA[®]. Laboratorio Prarfarma.

Almacenamiento

Conservar en lugar fresco y protegido de la luz. I viabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,5	TA	PVC	24 h
	1	TA	PVC	3 días
	3	TA	PVC	3 días
	0,5	F, PL	PVC	48 h
G5%	0,5	TA	Plástico	8 h
	0,5	F, PL	PVC	24 h
	5	TA	PVC	3 días
	5	F, PL	PVC	14 días

Compatibilidad con envases y equipos:

Fármaco testado	Concentración fármaco testado (mg/mL)	Concentración (mg/mL)	Solución	Envase	Estabilidad	C/I
Cisplatino	0,2	1	SF	NE	Aparece un precipitado amarillo	I

a) Compatibilidad con aditivos

Compatibilidad de soluciones en Y.

COMPATIBLE:

Aciclovir, alopurinol, amifostina, amikacina, aminofilina, anfotericina B, ampicilina, ampicilina-sulbactam, aztreonam, bicarbonato sódico, bleomicina, buprenorfina, carboplatino, carmustina, cefazolina, cefepime, cefotaxima, cefoxitina, ceftriaxona, cefuroxima, clorpromazina, cloruro potásico, cimetidina, ciprofloxacino, clindamicina ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, dexametasona, cifenhidramina, dobutamina, doxiciclina, etopósido, famotidina, fluconazol, fludarabina, fluorouracil, ganciclovir, gentamicina, gluconato calcico, granisetron, heparina, hidrocortisonafosfato, hidrocortisonasuccinato, hidroxicina, ifosfamida, leucovorin, manitol, melfalán, MESNA, metotrexato, metoclorpramida, metronidazol, mitomicina, mitoxantrona, ofloxacino, ondansetrón, paclitaxel, prometazina, ranitidina, sulfato de morfina, tenipósido, tobramicina, vancomicina, vinblastina, vincristina, zidovudina.

INCOMPATIBLE:

Cisplatino, filgrastim y vinorelbina.

Vías y formas de administración

- a) IV directa.
- b) Perfusión continua: durante 4-5 días.
- c) Instilación intravesical.

Precauciones en la administración

El tiotepa es irritante de los tejidos por lo que se debe evitar la extravasación. No es vesicante.

Dosificaciones

a) Habituales:

- Vía IV: 12 mg/m² IV cada 3 semanas; en combinación con Vinblastina y Doxorubicina para cáncer de mama.
- Intravesical: Instilación intravesical de 30-60 mg en 40-50 mL SF 1 vez a la semana durante 3-6 semanas.
- Intracavitaria: 25-30 mg/m² en 50-100 mL de SF semanal, monitorizando, por toxicidad hematológica.

b) Especiales:

- Es preferible disminuir la dosis en caso de IR o IH y hacer una monitorización de ambas funciones.

c) Dosis máxima:

- Información no disponible.

d) Dosis pediátrica:

La seguridad y eficacia del TIOTEPA en niños no ha sido establecida. Su uso no está recomendado.

Monitorización de la función medular durante el tratamiento. Si los leucocitos son inferiores a 3.000/mm³ o plaquetas inferiores a 150.000/mm³ suspender el tratamiento.

Indicaciones

- Cáncer de mama.
- Afectación intracavitaria metastásica (pleural, pericardial o peritoneal).
- Cáncer de ovario.
- Carcinoma de vejiga superficial.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al TIOTEPA.
- Embarazo (teratógeno) y lactancia.
- Mielosupresión.

Efectos adversos. Monitorización

- Dermatológicos (<1%): Alopecia, erupciones exantemáticas y prurito.
- Digestivos (1-9%): Náuseas, vómitos y anorexia. Raramente se pueden producir úlceras bucales y estomatitis.
- Endocrinos (<1%): Amenorrea.
- Genitourinarios: Raramente se pueden dar casos de cistitis hemorrágica con la administración intravesical.
- Sexuales (<1%): Oligospermia.
- Hematológicos: Dosis-limitante. Frecuentemente (10-25%) leucopenia, anemia, trombocitopenia y pancitopenia. Por vía intravesical se puede producir una aplasia medular con desenlace fatal. La mielosupresión puede ser retardada produciéndose a los 30 días de tratamiento.

Se recomienda hacer determinaciones antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos durante el mismo de: recuento sanguíneo, hemoglobina, hematocrito, transaminasas y ácido úrico. Si las cifras de leucocitos son inferiores a $3.000/\text{mm}^3$ o plaquetas inferiores a $150.000/\text{mm}^3$ se debe interrumpir el tratamiento.

Farmacología

Es un agente electrofílico que actúa específicamente en la fase S del ciclo celular. Reacciona con átomos nucleofílicos de las bases nucleicas dando lugar a la formación de enlaces intra e intercatenarios en la doble hélice de ADN. Estas uniones provocan interferencias en los procesos de transcripción y replicación del ADN.

Farmacocinética

- Metabolismo: Altamente metabolizado en el hígado dando lugar al metabolito activo (TEPA).
- Distribución: Atraviesa la BHE
- Eliminación: Es eliminado por orina de forma inalterada como TEPA o bien junto a otros metabolitos inactivos. El $t_{1/2}$ de eliminación es de 2,4 h para el TIOTEPA y algunos de sus metabolitos y de 17.5 h para TEPA.

Interacciones

PANCURONIO y SUXAMETONIO (bloqueantes neuromusculares): Posible aumento del bloqueo neuromuscular con riesgo de depresión respiratoria.

Información al paciente

1. Pueden producirse náuseas y vómitos.
2. Puede producirse caída de cabello mientras dura el tratamiento.
3. Puede causar daños en el feto por lo que no debe quedarse embarazada durante el tratamiento.

TOPOTECAN

Denominación

Topotecan (DCI), hycamtamina, 10-dietilamino-metil-9-hidroxi-camptotecan, SKF 104864-A, NSC 609699, E-89/001.

Clasificación

Grupo L01XX: otros citostáticos.

Presentación

Vial: Polvo liofilizado de color amarillo claro-verdoso que contiene 4 mg de topotecan base.
Excipientes: manitol, ácido tartárico, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.
HYCAMTIN (Lab. Smithkline Beecham).

Almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir con 4 mL de agua para inyección.

Concentración resultante: 1 mg/mL.

Estabilidad: 12 horas a TA y 24 horas en F.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,01-0,025-0,05	F, PL ó TA, PL	PVC	28 días
	0,01-0,025-0,05	F, PL ó TA, PL	Infusores elastoméricos LV 2 Baxter	28 días + 5 días adicionales a 37° C
	0,01	TA	PVC	17 días
G5%	0,01-0,025-0,05	F, PL ó TA, PL	PVC	28 días
	0,01-0,025-0,05	F, PL ó TA, PL	Infusores elastoméricos LV 2 Baxter	28 días + 5 días adicionales a 37° C

Compatibilidad con envases y equipos

No se han descrito incompatibilidades en la bibliografía consultada.

Vías y formas de administración

a) Perfusión IV intermitente: Diluir en 50-250 mL SF o G5% y administrar en 15-30 min. (concentración final 0,025-0,05 mg/mL).

b) Vía oral: En investigación.

Precauciones en la administración

La extravasación no resulta irritante. Antes de iniciar el tratamiento el recuento de neutrófilos debe ser $>1.500/\text{mm}^3$, plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$ y Hb >9 g/L.

Dosificaciones

a) *Habituales:*

1,5 mg/m²/día durante 5 días consecutivos en perfusión IV de 30 minutos, cada 21 días. El tiempo medio de respuesta es de 9-12 semanas, por lo que se recomienda completar 4 ciclos para valorar su eficacia.

b) *En insuficiencia hepática:*

No se requiere ajuste, aunque se observa una disminución del aclaramiento de topotecan. En insuficiencia renal, se recomienda disminuir la dosis un 50% si el aclaramiento de creatinina es <40 mL/min. No parece ser necesario ajuste de dosis para aclaramientos superiores. No hay experiencia con valores de aclaramiento de creatinina por debajo de 20 mL/min.

c) *Dosis máxima:*

2 mg/m².

d) *Dosis pediátrica:*

El laboratorio fabricante señala que su uso no ha sido establecido en niños.

Indicaciones

- Cáncer de ovario en estadio III-IV, que no responde a tratamiento de primera línea o posterior.
- Otras: cáncer colorrectal, mama, pulmón microcítico y no microcítico, cérvix, esófago, adenocarcinoma renal.

Contraindicaciones

a) *Absolutas:*

Hipersensibilidad al medicamento, a otras camptotecinas o a los componentes del producto. Insuficiencia grave de la médula ósea y/o renal. Infección activa.

b) *Relativas:*

Embarazo y lactancia. Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática, ajustar la dosis en neutropenia e insuficiencia renal.

Compatibilidad con otros fármacos

No hay información en la bibliografía consultada sobre la compatibilidad en el mismo envase con otros fármacos.

No se recomienda mezclar con otros fármacos.

Efectos adversos

- Hematológicos: Dosis-limitante. Mielosupresión moderada-severa. En prácticamente la totalidad de los pacientes se produce neutropenia; la trombopenia y anemia también son frecuentes (mediana para el nadir de neutrófilos a los 11 días y 15 días para plaquetas y hemoglobina). Puede acompañar fiebre e infección.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos. Diarrea, mucositis (puede llegar a ser dosis-limitante), anorexia, dolor abdominal. Constipación (rara). Elevación de enzimas hepáticas (transaminasas y fosfatasa alcalina).
- Dermatológicos: Alopecia frecuente, sobre todo a dosis altas. Rash.
- Otros: Malestar, astenia, cefalea, neuropatía, hematuria microscópica, proteinuria. Hipotensión (característico).

Monitorización

Realizar controles periódicos del cuadro hemático, función hepática y renal. En caso de neutropenia grave (neutrófilos $<500/\text{mm}^3$), la dosis en ciclos posteriores debe reducirse en $0,25 \text{ mg/m}^2$. Si se administra G-CSF, debe comenzar 24 horas después de la última dosis de cada ciclo.

Farmacología

Inhibidor específico de la topoisomerasa I que ejerce su acción citotóxica de forma similar a otras camptotecinas.

Farmacocinética

- Absorción: Vía oral presenta una biodisponibilidad del 30-44%. No afecta la presencia de alimentos.
- Distribución y metabolismo: En solución acuosa topotecan se hidroliza rápidamente, estableciéndose un equilibrio pH- dependiente entre las formas hidroxilado B y lactona A (topotecan). En glucosa 5% se obtiene una mezcla de 10% hidroxilado B y 90% lactona A. En condiciones de equilibrio, cuando se alcanza el pH plasmático, se produce una hidrólisis rápida hacia hidroxilado B, permaneciendo sólo el 11% como lactona A.

Se ha comprobado en niños su distribución a LCR (potencial uso en tumores del SNC y leucemia meníngea),

Unión a proteínas plasmáticas baja 35%. Volumen de distribución elevado 90 l/m^2 . Tanto topotecan como el hidroxilado B apenas se metabolizan.

- Eliminación: Se eliminan prácticamente sin modificar por vía renal (45%) y biliar. La vida media de eliminación (con la infusión diaria en 30 minutos durante 5 días) es de 2-3 horas

Interacciones

ETOPÓSIDO: Toxicidad dependiente de la secuencia de administración: para minimizarla administrar primero topotecan y después etopósido.

CISPLATINO: Toxicidad (mielosupresión severa) dependiente de la secuencia de administración: para minimizarla administrar primero cisplatino y después topotecan.

DOCETAXEL: Disminución del aclaramiento de docetaxel. Toxicidad (neutropenia) dependiente de la secuencia de administración: para minimizarla administrar docetaxel día 1 y topotecan días 1-4.

FILGASTRIM: La administración concomitante prolonga la duración de la neutropenia.

VACUNAS VIVAS: Las vacunas de virus y bacterias vivas no deben ser administradas en pacientes que reciben agentes quimioterápicos inmunosupresores. Deben transcurrir al menos 3 meses desde la vacunación y el fin de la quimioterapia

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de tumores de ovario.
2. Notifique al médico si aparece fiebre, signos de infección, deshidratación o debilidad.
3. Comunique a su médico los fármacos que está tomando, sobre todo si se trata de laxantes o diuréticos. Consulte con su médico antes de administrarse una vacuna.
4. Administración IV: Si tiene dolor, enrojecimiento o hinchazón en el área de inyección, comuníquese inmediatamente a la enfermera.
5. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados.
6. Este fármaco puede causar náuseas y vómitos. El médico le prescribirá otras medicinas para evitarlos. Si éstas no le ayudan, comuníquelo a su médico.
7. Si planea tener un hijo: Consulte con su médico, pues se debe evitar el embarazo si está siendo tratado con este fármaco y durante los 6 meses siguientes.
8. Está contraindicada la lactancia.
9. Es conveniente añadir lejía a la orina hasta 24 horas después del tratamiento y hasta 48 horas después sobre las heces.

TRASTUZUMAB

Denominación

Trastuzumab (DCI), anti-c-erb2, anti-HER2/c-erb2, anti-erb2, anti p185-HER2, anti-HER2, HER2, anticuerpo monoclonal HER2/neu HER2 MAb, HER2/neu Mab, anticuerpo monoclonal 4D5.

Clasificación

L01XC. Otros antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales.

Presentación

HERCEPTIN 150 mg. Vial. Polvo blanco a amarillo pálido liofilizado con 150 mg de trastuzumab. Laboratorio Roche.

HERCEPTIN 440 mg. Vial. Polvo blanco a amarillo pálido liofilizado con 440 mg de trastuzumab. Laboratorio Roche (Ensayo Clínico).

Almacenamiento

Frigorífico.

Reconstitución

Reconstituir con 7,2 mL API los viales de 150, obteniéndose un volumen final de 7,4 mL y con 20 mL los viales de 440 mg.

Estabilidad de los viales reconstituidos: 48 h si se reconstituye con API en nevera.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración	Conservación	Envase	Estabilidad	C/I
SF	_____	TA	No interfiere	24 h	
G5%					I

Compatibilidad con envases y equipos

No se han observado incompatibilidades con PVC o polietileno.

Vía de administración

a) Perfusión IV intermitente: Diluir en 250 mL de SE. Administrar primera dosis en 90 min., dosis posteriores pueden administrarse en 30 min.

Precauciones en la administración

No hace falta premedicar al paciente previamente a su administración. Debido a la toxicidad cardiaca descrita con la administración del trastuzumab, se recomienda monitorizar al paciente mientras que se administra este fármaco. Esta monitorización debe ser más estrecha cuando el trastuzumab se administra junto con antraciclinas, ciclofosfamida o radioterapia.

En caso de aparecer una reacción anafilactoide se recomienda detener la perfusión y administrar epinefrina, corticoides, difenidramina, broncodilatadores y en algunos casos puede requerir la administración de oxígeno.

No se recomienda administrar en bolo IV por el riesgo de anafilaxia.

Dosificaciones

a) Habituales:

Semanal:

4 mg/kg/en la primera semana (día 1) en perfusión IV de 30 min., seguido de 2mg/kg IV en las semanas posteriores.

Si se ha interrumpido la administración durante >2 semanas se puede volver a reiniciar con dosis de 4mg/kg.

Cada tres semanas:

8 mg/kg IV dosis de carga día 1 del primer ciclo, seguido de 6 mg/kg en ciclos subsiguientes.

b) Especiales:

IH: No requiere ajuste de dosis.

IR: No requiere ajuste de dosis.

c) Pediatría:

No se ha determinado la eficacia y seguridad del trastuzumab en este grupo de población.

d) Dosis máxima:

No se han realizado ensayos con dosis superiores 500 mg.

Indicaciones

Cáncer de mama metastásico con sobreexpresión del gen HER-2 (c-erbB-2).

Contraindicaciones

a) Absolutas:

Pacientes con hipersensibilidad al fármaco.

b) Relativas:

En pacientes con alteraciones cardiacas y pulmonares. Extremar las precauciones.

No se recomienda la lactancia materna, ya que el trastuzumab pasa a la leche materna.

Pacientes tratados previamente con antraciclinas, ciclofosfamida o radioterapia (aumento del riesgo de cardiotoxicidad).

Pacientes con alteraciones hepáticas o renales.

Embarazo.

Pacientes con historia de hipersensibilidad a otros anticuerpos monoclonales o a proteínas murinas.

Compatibilidad con otros fármacos

No se recomienda administrar el trastuzumab junto con ningún otro fármaco en la misma mezcla intravenosa.

Efectos adversos

- Cardiovasculares (TLD): Alteraciones ventriculares, alteraciones del miocardio (5%), infarto, hipotensión, taquicardia (6%).
- Hematológicas: Neutropenia febril, leucopenia (3%) (más frecuente junto a paclitaxel - 24%), hemorragias (epistaxis - 6%).
- Sistema Nervioso Central: Astenia, dolor de cabeza e insomnio.
- Gastrointestinal: Náuseas, dolor abdominal (22%), vómitos y diarrea (27%).
- Sistema respiratorio (TLD): Distress respiratorio, broncoespasmo, disnea, infiltración pulmonar, edema, hipoxia, insuficiencia pulmonar, tos (28%), disnea (23%), rinitis (16%), faringitis (13%), sinusitis.
- Dermatológica: Angioedema, urticaria, acné (2%), rash (14%).
- Otros: Dolor (49%); infección (20%), fiebre (39%), artralgias (6%).
- Inmunológicos: Formación de anticuerpos (raro).
- Reacciones relacionadas con perfusión: Reacciones de hipersensibilidad (se han detectado reacciones anafilácticas de carácter mortal), estas pueden aparecer hasta 12-24 horas tras su administración.
- Neurológicos: Hipertensión (4%), insomnio (16%), neuropatía (2%), parestesia (9%), neuritis periférica (7%).

Monitorización de la toxicidad

Se recomienda realizar analíticas bioquímicas rutinarias durante el periodo de tratamiento. Evaluación de la función cardíaca. Antes de iniciar el tratamiento realizar pruebas de amplificación de HER2 o análisis inmunohistoquímico de sobreexpresión de p185-HER2.

Farmacología

Anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobre-expresión de HER2 se observa en el 20-30% de los cánceres de mama primarios. El trastuzumab inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobre-expresen HER2.

Farmacocinética

Variabilidad interpaciente: Moderada depende de la cantidad de antígeno HER2 circulante.

- Distribución: Se distribuye en células donde el antígeno HER2 se encuentre presente. Vd: 44 mL/kg.

Unión a proteínas plasmáticas: Información no disponible.

- Metabolismo: Degradación a través de su unión a irreversible a receptores.
- Eliminación: Información no disponible. Parece ser no lineal. $t_{1/2}$: 5,8 a 21 días.

Interacciones

ANTRACICLINAS (adriamicina, epirrubicina): Incrementa la toxicidad cardiaca al administrarse junto con trastuzumab.

PACLITAXEL: Incrementa 1,5 veces la concentración sérica de trastuzumab, al inhibir su aclaramiento.

WARFARINA: Puede incrementar la formación de hemorragia.

CICLOFOSFAMIDA: Incrementa la incidencia y severidad de alteraciones cardíacas al administrarse junto con trastuzumab.

Información al paciente

1. No tomar este fármaco en caso de hipersensibilidad al mismo.
2. No vacunarse mientras dure el tratamiento ya que puede disminuir las defensas inmunológicas.
3. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento.
4. Si tras la administración del fármaco sufre alteraciones cardíacas (ej: arritmias) o pulmonares (ej: tos, alteraciones en el ritmo respiratorio), avisar al médico.
5. Administrar con mucha precaución en pacientes con alteraciones cardiovasculares y pulmonares. La administración con antraciclina o ciclofosfamida pueden potenciar esta toxicidad.
6. Puede ocasionar daños al feto.
7. Para prevenir las reacciones propias de la perfusión intravenosa se recomienda administrar previamente antihistamínicos y analgésicos.
8. No administrar en menos de 30 minutos.

VALRUBICINA

Denominación

Valrubicina (DCI), trifluoroacetiladriamicina valerato.

Clasificación

Grupo L01DB: Antraciclinas y productos relacionados.

Presentación

Vial: Contiene 200 mg de Valrubicina (DCI) en 5 mL. Contiene Cremophor EL[®] (polioxietilenglicol triricinooleato).

VALSTAR. Medicamento extranjero. Laboratorios Anthra Pharmaceuticals.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico.

Reconstitución

No procede.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones de conservación	Envase	Estabilidad
SF	1-2	TA	PVC, vidrio	12 horas

Compatibilidad con envases y equipos

Compatible con polipropileno, poliolefina y vidrio. El Cremophor[®] puede lixiviar DHEP (dietilhexilftalato) del PVC de envases y tubos de administración por lo que el laboratorio fabricante recomienda emplear envases de polipropileno, poliolefina o vidrio y sets de administración que no contengan DHEP.

Vías y formas de administración

a) Instilación intravesical; Después de atemperarlos, diluir 4 viales (20 mL) hasta un volumen total de 75 mL en ClNa 0,9% (diluir 55 mL de fisiológico)

Precauciones en la administración

La administración intravesical debe retrasarse hasta 2 semanas después de la resección transuretral y/o fulguración (electrodesección). Cada dosis debe ser precedida de cateterización y vaciamiento de vejiga.

La dosis diluida en 75 mL de salino debe instilarse a través del catéter durante varios minutos y ser retenida durante 2 horas. Se recomienda hidratación después del tratamiento.

Evitar extravasación. Vesicante. Puede producir necrosis días semanas tras la administración.

Dosificaciones

a) Habituales:

Vía intravesical: 800 mg semanal durante 6 semanas en carcinoma vesical *in situ*.

b) En insuficiencia renal e insuficiencia hepática:

Información no disponible.

c) Dosis máxima:

Intravesical 800 mg (irritación vesical local).

d) Dosis pediátrica:

Uso no establecido.

Indicaciones

- Carcinoma vesical *in situ*. Indicado en pacientes refractarios a la BCG en los que la cistectomía conllevaría una morbilidad inaceptable.
- Otras: Tumores ginecológicos.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al medicamento, a otras antraciclinas o al Cremophor.
- Pacientes con perforación vesical, infección del tracto urinario, capacidad vesical reducida (incapaces de tolerar 75 mL de instilación), síntomas severos de irritación.

b) Relativas:

- Embarazo (mutagénico y carcinogénico) y lactancia.
- Resección transuretral: Potencial absorción sistémica y toxicidad consecuente. Esperar 2 semanas para la instilación intravesical.

Compatibilidad con otros fármacos

Información no disponible en la bibliografía consultada.

Efectos adversos

- Hematológicos: No hay efectos hematológicos significativos tras la administración intravesical, salvo la anemia, siempre que la pared vesical se conserve intacta.
- Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, dolor abdominal, que pueden permanecer 1-7 días tras la instilación.
- Cardiotoxicidad: No significativa.
- Dermatológicos: Raramente rash.

- Renales: Síntomas locales: disuria, urgencia, dolor vesical, escozor, incontinencia que pueden necesitar tratamiento sintomático; cistitis o infección del tracto urinario. Más raramente nocturia, dolor uretral, hematuria.
- SNC: Dolor de espalda, de cabeza, astenia, vértigos, que suelen desaparecer antes de una semana.

Monitorización

Cistoscopia, biopsia y citología urinaria cada 3 meses. Periódicamente: bioquímica y análisis de orina. Si se sospecha ruptura o perforación de la pared vesical (administración no recomendada) repetir hemograma con recuentos completos y diferenciales cada 3 semanas.

Farmacología

Antraciclina liposoluble, análogo de doxorubicina. El principal mecanismo de acción es la interferencia con la actividad de la topoisomerasa II.

Farmacocinética

- Absorción: No se absorbe por vía oral ni intravesical.
- Distribución: Tras la instilación de 800 mg, la concentración en tejido vesical supera la asociada a una citotoxicidad del 90% in vitro.
- Metabolismo: Metabolitos activos N-trifluoroacetiladriamicina y N-trifluoroacetiladriamicinol. Se detectan en muy baja concentración en orina y suero tras la instilación vesical en pacientes con pared vesical normal.
- Eliminación: Tras la instilación de 800 mg se elimina en orina el 98,6% de la dosis.

Interacciones

Información no disponible en la bibliografía consultada.

Información al paciente

1. Este fármaco se utiliza para el tratamiento del cáncer de vejiga.
2. Este fármaco se le administrará a través de un tubo (catéter) insertado en su vejiga a través de la uretra, que es la abertura por la que se expulsa la orina del cuerpo. Usted debe vaciar la vejiga antes del tratamiento. Cuando se le inserte el tubo, se drenará la orina de su vejiga, se le administrará el medicamento, se le retirará el tubo y usted debe retener el medicamento durante 2 horas. Después debe orinar para eliminarlo. Si no consigue retener el medicamento esas dos horas completas, comuníquelo a su enfermera o su médico.
3. Beba abundantes líquidos durante el tratamiento.
4. Deben evitar el embarazo sí usted o su pareja reciben tratamiento con valrubicina. Está contraindicada la lactancia.
5. Es normal que este fármaco tiña la orina de rojo hasta 24 horas después del tratamiento. Pero si continúa más de 24 horas, comuníquese a su médico.
6. Puede aparecer irritabilidad urinaria y trastornos en la micción.

VINBLASTINA

Denominación

Vinblastina (DCI), VLB, Vincalécoblastina.

Clasificación

Grupo L01CA: Alcaloides de la vinca y análogos.

Presentación

Vial conteniendo polvo liofilizado con 10 mg de sulfato de vinblastina.

VINBLASTINA[®]. Laboratorio Lilly.

Almacenamiento

Debe conservarse en el refrigerador entre 2 y 8°C y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir con 10 mL de SF.

Concentración resultante: 1 mg/mL.

Estabilidad: 28 días, en frigorífico 2-8°C y protegido de la luz, cuando se haya diluido con soluciones que contengan conservantes, en caso contrario las dosis sobrantes deben desecharse.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,02	TA-F, PL	NE	21 días
	0,1	F	PVC	7 días
	1	TA	PP (jeringa)	30 días
G5%	0,17	TA	PVC, vidrio	24 h
	0,02	TA-F, PL	NE	21 días

Compatibilidad con envases y equipos

- Bolsas y equipos de infusión de PVC.
- Envases de vidrio.
- Jeringas de polipropileno.
- Elastómeros.

Vías y formas de administración

- a) Inyección IV: Concentración de 1 mg/mL y administrar en 1 minuto.
- b) Perfusión IV: Diluida en 50 -100 mL SF o G5% y administrada en un tiempo de 15 minutos.

Precauciones en la administración

Como todos los alcaloides de la vinca, la vinblastina es un fármaco muy irritante, vesicante y la extravasación puede dar lugar a una considerable irritación, necrosis tisular o tromboflebitis por lo que debe administrarse con mucho cuidado. En caso de extravasación se recomienda administrar hialuronidasa y calor (recomendación del fabricante), también se puede aplicar compresas frías, dilución con inyección de cloruro sódico 0,9% y/o inyección local de hidrocortisona.

Para minimizar el riesgo de extravasación se recomienda no diluir en grandes volúmenes de solución IV o infundir en periodos de tiempos largos.

Dosificaciones

a) Habituales:

3,7 mg/m² IV semanalmente.

Inicio de terapia:

Se recomienda comenzar con una dosis de 3,7 mg/m². Después debe ajustarse la dosis a la respuesta y tolerancia del paciente. La dosis puede incrementarse semanalmente en 1,8 mg/m² (máximo 18 mg/m²), hasta respuesta terapéutica o toxicidad hemática, en este último caso debe darse la dosis inmediatamente anterior.

b) Dosis especiales:

Dosis en IR: No requiere ajuste de dosis.

Dosis en IH: Se requiere reducción de dosis.

Existen recomendaciones de una reducción del 50% en pacientes con bilirrubina entre 1,5 y 3 mg/dL y una reducción del 75% en pacientes con una bilirrubina entre 3 y 5 mg/dL. Cuando la bilirrubina es mayor de 5 mg/dL no administrar el fármaco.

c) Dosis máxima:

Adultos: 18,5 mg/m². Niños: 12,5 mg/m².

d) Dosis pediátricas:

Inicio de terapia:

2,5 mg/m² IV semanal.

Después debe ajustarse la dosis a la respuesta y tolerancia del paciente. La dosis puede incrementarse semanalmente en 1,25 mg/m² (máximo 12,5 mg/m²) hasta respuesta terapéutica o toxicidad hemática, en este último caso debe darse la dosis inmediatamente anterior.

Indicaciones

- Enfermedad de Hodgkin generalizada.
- Linfoma linfocítico.

- Linfoma histiocítico.
- Carcinoma testicular avanzado.
- Sarcoma de Kaposi.
- Enfermedad de Letterer-Siwe.
- Otras aplicaciones: Coriocarcinoma, carcinoma de mama, carcinoma renal, enferm. trofoblástica.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad a la vinblastina.
- Pacientes con severa leucopenia.

b) Relativas:

- Se debe administrar con precaución en pacientes con caquexia o áreas de piel ulceradas (especialmente en pacientes geriátricos) debido a que el riesgo de leucopenia es mayor.
- Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (realizar ajuste de dosis).
- En leucopenias <2.000 leucocitos /mm³ se debe mantener al paciente en observación por la posibilidad de presentar signos de infección hasta que la cifra de leucocitos llegue a un nivel de seguridad.

Compatibilidad con otros fármacos

- En solución:

Fármaco testado	Concentración fármaco testado (mg/mL)	Concentración Vinblastina (mg/mL)	Solución	Conservación	Envase	Estabilidad
Bleomicina	0,02	0,01	SF	F	NE	7 días
Bleomicina	0,03	0,1	SF	F	NE	7 días

- Administración en jeringa:

Vinblastina es físicamente compatible con sulfato de bleomicina, cisplatino, ciclofosfamida, doxorubicina, fluorouracil, heparina, leucovorin cálcico, metotrexato sódico, metoclopramida, mitomycin, sulfato de vincristina.

- Administración en Y:

Sulfato de vinblastina en G5% es compatible físicamente con aztreonam, doxorubicina liposomal, etopósido fosfato, filgrastim, fludarabina, granisetron, ondansetrón en SF, tenipósido, tiotepa.

La misma concentración de vinblastina en SF es compatible físicamente con gemcitabina, melfalán, placlitaxel en G5%, sargramostim, vinorelbina.

Efectos adversos. Monitorización

Son dosis dependientes y reversibles.

- Hematológicos: Depresión medular. La neutropenia es el factor limitante de la dosis, con un máximo a los 7-10 días, y recuperación a partir del día 14. La anemia y trombocitopenia ocurre menos

frecuentemente.

- Digestivos: Náuseas y vómitos muy frecuentes. Además anorexia, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal y epigástrico, íleo paralítico, faringitis, estomatitis que en ocasiones puede ser severa, enterocolitis hemorrágica, hemorragia rectal.
- Dermatológicos: La alopecia es frecuente pero leve, y otros como dermatitis.
- Neurológicos: Ocurre ocasionalmente en pacientes recibiendo altas dosis o terapias prolongadas pero son menos frecuentes que con vincristina. Estas incluyen parestesias, pérdida de los reflejos tendinosos profundos, neuritis periférica, disfunción autonómica, depresión, cefalea, convulsiones.
- Cardiovasculares: Hipertensión. Se han comunicado casos inesperados de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares en pacientes recibiendo quimioterapia combinada con vinblastina, bleomicina y cisplatino.
- Respiratorios: Disnea y broncoespasmos cuando se combina con mitomicina.
- Otros: Dolor mandibular, malestar, dolor óseo, mareos, fenómeno de Raynaud.
- Monitorización de la toxicidad: Hemograma completo, ácido úrico y función hepática.

Farmacología

El mecanismo de acción de la vinblastina se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, lo que da como resultado la interrupción de la división celular en la etapa de la metafase. Es específico del ciclo celular en la etapa de la metafase. También interfiere con el metabolismo de los aminoácidos que conducen del ácido glutámico al ciclo del ácido cítrico y a la urea.

Farmacocinética

- Distribución: Presenta un Vd muy elevado 27,3 l/Kg.

Unión a las proteínas \approx 99%.

- Metabolismo: Principalmente hepático con producción de desacetilvinblastina, más activo que vinblastina.

- Eliminación: Se excreta principalmente por heces y por orina.

La eliminación es trifásica con una vida media inicial, intermedia y terminal de 3,7 min., 1,6 h y 24,8 h respectivamente.

Interacciones

MITOMICINA: Posible aumento de efectos adversos respiratorios (disnea y broncoespasmos) cuando se administran conjuntamente que pueden aparecer de minutos a horas después de la administración.

FENITOINA: Se requiere determinación de niveles y ajuste de dosis, debido a que en la administración conjunta se han determinado concentraciones menores en suero. Esta interacción puede ser debida tanto a una disminución de la absorción de la fenitoina como a un aumento de la tasa de metabolismo y eliminación.

ZIDOVUDINA: Aumento de la toxicidad hematológica. Se recomienda disminuir la dosis de vinblastina.

FÁRMACOS INHIBIDORES DE CITOCROMO P450 (eritromicina, itraconazol) dan lugar a un aumento de la toxicidad de vinblastina.

Información al paciente

1. Juntos con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. Antes de cada tratamiento se le realizará un control hematológico. La dosis y el periodo de administración dependerán de los resultados.
3. Hay medicamentos que interaccionan con vinblastina. No tome aspirina o medicamentos que los contengan como pueden ser los anticatarrales. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otra medicación.
4. Si usted o su pareja están en tratamiento no debe quedar embarazada.
5. Este fármaco está contraindicado en la lactancia.
6. Vinblastina puede causar esterilidad en el hombre o menopausia permanente en la mujer. Si usted o su pareja está programando tener hijos, hágalo con su médico antes del tratamiento.
7. Este medicamento puede producir la pérdida de cabello. Al finalizar el tratamiento el pelo le crecerá de nuevo, aunque su color y textura pueden cambiar. Se recomienda que use champús neutros, use cepillos suaves, proteja su cabeza del sol y frío, no utilice el aire caliente del secador, evite tintes y permanentes.
8. Pequeñas cantidades de alcohol parecen no afectar la eficacia y seguridad de este medicamento.
9. Puede tener náuseas o vómitos después del tratamiento, el médico le prescribirá otras medicinas para evitarlo. Además se le recomienda comer pequeñas cantidades de alimentos ligeros varias veces al día y beber con frecuencia pequeñas cantidades de líquidos fríos y ligeros entre las comidas.
10. Puede ocasionarle estreñimiento o diarrea. Para la diarrea coma y beba en pequeñas cantidades y haga dieta blanda. Para el estreñimiento si usted puede realice ejercicio, beba líquido en abundancia y aumente el consumo de fibra en la dieta.
11. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para evitar infecciones. Utilice cepillos de cerda suave, cepílese los dientes después de cada comida, coma comidas blandas, evite los salados, picantes y bebidas calientes.
12. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados y respete normas higiénicas como lavado de manos frecuentes, limpieza de los utensilios de aseo, lavar la ropa separada del resto de los de la casa.
13. Añada lejía al inodoro y tire de la cisterna siempre que lo utilice, dos o tres veces hasta 7 días después del tratamiento.

Consulte con su médico en el caso de que presente:

- Sangre en orina, heces o vómitos.
- Coloración amarilla en ojos o piel.
- Vértigo, inestabilidad o pérdida de audición.
- Dolor, entumecimiento o sensación de hormigueo en pies y manos.
- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta o inflamación en la boca.
- Falta de aliento o dificultad para respirar.
- Dolor muscular, mandibular o en el área donde se localice el tumor.
- Cansancio o debilidad.
- Dificultad para orinar.

VINCRISTINA

Denominación

Vincristina (DCI), VCR, LCR, Sulfato de Vincristina, Leurocristina.

Clasificación

Grupo L01CA: Alcaloides de la vinca y análogos.

Presentación

- Vial: Polvo liofilizado con 1 mg de sulfato de vincristina.
- Vial con 10 mL de diluyente (SF y alcohol bencílico 0,9%).

VINCRISUL[®]. Laboratorio Lilly.

- Vial: Solución inyectable conteniendo 1 mg/mL de sulfato de vincristina.
- VINCRISTINA[®] 1 MG, 2 MG y 5 MG.

Laboratorio Pharmacia &Upjohn. Sin conservantes.

Almacenamiento

Conservar en frigorífico entre 2 y 8°C y protegido de la luz.

Reconstitución

VINCRISUL[®]

Reconstituir con 10 mL de disolvente o SF. Concentración resultante: 0,1 mg/mL.

Estabilidad: 14 días, en frigorífico 2-8°C y protegido de la luz, cuando se haya diluido con soluciones que contengan conservantes, en caso contrario las dosis sobrantes deben desecharse.

Cuando se vaya a administrar a niños menores de 3 años, no debe ser diluido con el vial del disolvente por contener alcohol bencílico.

VINCRISTINA[®]

Las dosis sobrantes deben ser desechadas, los viales no contienen conservantes.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
G5%	0,017	TA	Vidrio, PVC	24 h
	0,02	F, PL	PVC	7 días
SF	0,02	F, PL	PVC	7 días

Compatibilidad con envases y equipos

- Bolsas y equipos de infusión de PVC.
- Envases de vidrio.
- Jeringas de polipropileno.
- Filtros de ésteres de celulosa 0,22 μ

Vías y formas de administración

- a) Inyección IV: Concentración de 1 mg/mL y administrar en 1-2 minutos.
- b) Perfusión IV: Diluir en 50 mL SF o G5% y administrar en 15-20 minutos.

Precauciones en la administración

Como todos los alcaloides de la vinca, la vincristina es un fármaco muy irritante, vesicante y la extravasación puede dar lugar a una considerable irritación, necrosis tisular o tromboflebitis por lo que debe administrarse con mucho cuidado. En caso de extravasación se recomienda administrar hialuronidasa y calor (recomendación del fabricante), también se puede aplicar compresas frías, dilución con inyección de cloruro sódico 0,9% y/o inyección local de hidrocortisona.

Dosificaciones

a) Habituales:

1-2 mg/m² (hasta un máximo de 2 mg) iv. c/ 7 días, (dosis estándar).

0,4 mg / m² / día en perfusión continua los días 1 a 4.

1,4-1,5 mg/m² (hasta un máximo de 2 mg), día 1 y 5 c/6-8 semanas.

b) Dosis especiales:

- Dosis en IR: No requiere ajuste de dosis.

- Dosis en IH: Se requiere reducción de dosis. Existen recomendaciones de una reducción del 50% en pacientes con bilirrubina de 1,5-3 mg/dL y una reducción del 75% en pacientes con una bilirrubina de 3-5 mg/dL. Cuando la bilirrubina sea mayor de 5 mg/dL no administrar.

- Dosis para neuropatías:

Solamente arreflexia: Administrar 100% de la dosis.

Dificultad para escribir y abotonarse: Administrar 65% de las dosis.

Neuropatía motora moderada: Administrar el 50% de la dosis.

Neuropatía motora severa: No administrar.

c) Dosis máxima:

Adultos y niños: 2 mg.

d) Dosis pediátricas:

Niños ≤ 10 Kg o SC < 1 m²: 0,03-0,05 mg/Kg c/7 días.

Niños > 10 Kg o SC ≥ 1 m²: 1-2 mg/m² (hasta un máximo de 2 mg) c/7 días.

Indicaciones

- Leucemia aguda linfoblástica.
- Crisis blástica de la Leucemia Mieloide Crónica.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Linfoma no Hodgkin.
- Mieloma Múltiple.
- Neuroblastoma.
- Rabdiomiosarcoma.
- Tumor de Wilms.
- Sarcoma de Ewing.
- Carcinoma pulmonar de células pequeñas.
- Carcinoma de mama.
- Melanoma maligno.
- Tumores ginecológicos de la infancia.
- Otras aplicaciones: Sarcomas y púrpura trombocitopénica idiopática.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad a la vincristina.
- Pacientes con la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth.
- Pacientes que estén recibiendo radioterapia en zona hepática.

b) Relativas:

- Enfermedad neuromuscular. La administración de sulfato de vincristina puede exacerbar los síntomas de enfermedades neurológicas preexistentes.
- Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ajuste de dosis).

Compatibilidad con otros fármacos

- En solución:

Fármaco testado	Concentración Vincristina (mg/mL)	Concentración fármaco testado (mg/mL)	Solución	Conserv.	Envase	Estabil.
Doxorrubicina CIH con Ondansetrón CIH	0,8 0,96	0,028	G5%	TA	PVC	5 días
Doxorrubicina CIH con Ondansetrón CIH	0,4 0,48	0,014	G5%	F	Poliisopreno (reservorios bomba de infusión)	5 días

- En jeringa:

Una solución de Vincristina es físicamente compatible durante 5 minutos a temperatura ambiente con Sulfato de Bleomicina, Cisplatino, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Fluorouracil, Heparina, Leucovorin cálcico, Metotrexato sódico, Metoclopramida, Mitomycin, Sulfato de Vinblastina.

- En Y:

Una solución de Sulfato de Vincristina en G5% es físicamente compatible, aunque no se sabe de su estabilidad química, con los siguientes fármacos durante 4 h a temperatura ambiente: Amifostina, Aztreonam, Doxorubicina liposomal, Etopósido fosfato, Filgrastim, Fludarabina, Paclitaxel, Piperacilina + Tazobactam, Tenipósido, Tiotepa.

La misma concentración de Sulfato de Vincristina en SF es compatible con Cladribina, Gemcitabina, Melfalán, Sargramostim, Vinorelbina.

Efectos adversos. Monitorización

Son dosis dependientes y reversibles.

- Hematológicos: La depresión medular es ligera y normalmente sin significación clínica.
- Digestivos: Estreñimiento, calambres abdominales, diarrea, íleo paralítico (especialmente en niños pequeños), necrosis y/o perforación intestinal y anorexia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y mucositis oral.
- Dermatológicos: La alopecia es común. Celulitis y necrosis en la extravasación.
- Neurológicos: La neuropatía periférica es el efecto que limita la dosis. Se presentan de forma secuencial. Al principio puede observarse sólo daño sensorial y parestesia. Al continuar con el tratamiento se pueden presentar neuralgias y después trastornos motores, así como disfunción autónoma.
- Cardiovasculares: Hipertensión, hipotensión, infarto de miocardio (en pacientes que previamente recibieron irradiación mediastínica).
- Respiratorios: Disnea y broncoespasmos cuando se combina con mitomicina.
- Otros: Hiperuricemia y en alguna ocasión secreción inadecuada de ADH.
- Monitorización de la toxicidad: Electrolitos (sodio), función hepática, ácido úrico, hemograma y realizar examen neurológico.

Farmacología

El mecanismo de acción de la vincristina se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, lo que da como resultado la interrupción de la división celular en la etapa de la metafase. Es específico del ciclo celular en la etapa de la metafase. A altas dosis, el fármaco puede inhibir también la síntesis proteica y de ácidos nucleicos.

Farmacocinética

- Distribución: Presenta un Vd elevado y variable 27,3 L/Kg, 168-589 L/1,73 m², una extensa fijación tisular y una gran captación por las células sanguíneas.

Atraviesa poco la BHE. Unión a las proteínas 75%.

- Metabolismo: Es principalmente hepático con producción de metabolitos inactivos.

- Eliminación: Se excreta principalmente vía biliar, recuperándose un 70% (vincristina y metabolitos) en heces. La eliminación por orina es escasa.

La eliminación es trifásica con una vida media inicial, intermedia y terminal de 5 minutos, 2.3 h y 85 h respectivamente.

Interacciones

MITOMICINA. Posible aumento de efectos adversos respiratorios (disnea y broncoespasmos) cuando se administran conjuntamente.

FÁRMACOS INHIBIDORES DEL CITOCROMO P450 ISOENZIMA CYP3A. La administración conjunta con Itraconazol, potente inhibidor de esta isoenzima, puede dar lugar a un incremento de los efectos adversos severos neuromusculares, probablemente por inhibición del metabolismo de Vincristina.

ASPARRAGINASA puede disminuir el aclaramiento de Vincristina. Debe administrarse la VCR12-24 horas antes.

ANTIÉPILÉPTICOS (FENITOINA, CARBAMAZEPINA): Se requiere determinación de niveles y ajuste de dosis, debido a que en la administración conjunta se han determinados concentraciones menores en suero, por reducción en la absorción.

DIGOXINA: Posible disminución de la actividad del digitalíco, por reducción de su absorción.

ZIDOVUDINA: Aumento de la toxicidad hematológica. Se recomienda disminuir la dosis de vincristina.

Información al paciente

1. Juntos con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. Hay medicamentos que interaccionan con vincristina. No tome aspirina o medicamentos que los contengan como pueden ser los anticatarrales. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otra medicación.
3. Pequeñas cantidades de alcohol parecen no afectar a la eficacia y seguridad de este medicamento.
4. Si usted o su pareja están en tratamiento no debe quedar embarazada.
5. Este fármaco está contraindicado en la lactancia.
6. Vincristina puede causar esterilidad en el hombre o menopausia permanente en la mujer. Si usted o su pareja están programando tener hijos, hágale con su médico antes del tratamiento.
7. Durante el tratamiento puede sentir hormigueo en los dedos de los pies y manos, esto le desaparecerá lentamente una vez finalizado el tratamiento.
8. Este medicamento puede producir la pérdida de cabello. Al finalizar el tratamiento el pelo le crecerá de nuevo, aunque su color y textura pueden cambiar. Se recomienda que use champús neutros, use cepillos suaves, proteja su cabeza del sol y frío, no utilice el aire caliente del secador, evite tintes y permanentes.

9. Puede tener náuseas o vómitos después del tratamiento, el médico le prescribirá otras medicinas para evitarlo. Además se le recomienda comer pequeñas cantidades de alimentos ligeros varias veces al día y beber, con frecuencia pequeñas cantidades de líquidos fríos y ligeros entre las comidas.
10. Puede ocasionarle estreñimiento. Si usted puede realice ejercicio, beba líquido en abundancia y aumente el consumo de fibra en la dieta.
11. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para evitar infecciones. Utilice cepillos de cerda suave, cepílese los dientes después de cada comida, coma comidas blandas, evite los salados, picantes y bebidas calientes.
12. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados y respete normas higiénicas como lavado de manos frecuentes, limpieza de los utensilios de aseo, lavar la ropa separada del resto de la casa.
13. Añada lejía al inodoro y tire de la cisterna, siempre que lo utilice, dos o tres veces hasta 7 días después del tratamiento.

Consulte con su médico en el caso de:

- Visión borrosa.
- Vértigos, mareos, movimientos incontrolable de los ojos.
- Dolor al orinar o dificultad para contener la orina.
- Calambres musculares o dolor de huesos.
- Dificultad para caminar.
- Dificultad para respirar o cambios en la voz.
- Fiebre, escalofríos, dolor de garganta.
- Náuseas o vómitos incontrolables.

VINDESINA

Denominación

Vindesina (DCI), Sulfato de Vindesina, DAVA, DVA.

Clasificación

Grupo L01CA: Alcaloides de la vinca y análogos.

Presentación

-Vial: Polvo para solución inyectable conteniendo 5 mg de sulfato de vindesina. VINDESINA[®]. Laboratorio Lilly.

Almacenamiento

Debe conservarse en frigorífico entre 2 y 8°C y protegido de la luz.

Reconstitución

Reconstituir con 5 mL de API, SF o G5%.

Concentración resultante: 1 mg/mL.

Estabilidad 30 días en frigorífico 2-8°C y protegido de la luz.

Los viales que vayan a utilizarse más veces es aconsejable reconstituir con soluciones que contengan un agente bacteriostático (utilizar SF con 0,9% de alcohol bencílico).

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,02	TA-F, PL	PP (jeringas)	21 d
	0,1	TA	PVC, Vidrio	24 h
	0,1	F	PVC Vidrio	15 días
G5%	0,02	TA-F, PL	PP (jeringas)	21 días
G5%	0,1	TA	PVC, Vidrio	24 h
	0,1	F	PVC, Vidrio	15 días

Vindesina puede precipitar a pH >6.

Compatibilidad con envases y equipos

- Bolsas y equipos de infusión de PVC.
- Envases de vidrio.
- Jeringas de polipropileno.

Vías y formas de administración

- a) Inyección IV: Concentración de 1 mg/mL y administrar en 1-3 minutos.
- b) Perfusión IV intermitente: Diluir en 50 mL SF o G5% y administrar en 15-20 minutos.
- c) Perfusión IV continua: Diluir en un volumen hasta 500 mL con G5% o SF.

Precauciones en la administración

Como todos los alcaloides de la vinca, la vincristina es un fármaco muy irritante, vesicante y la extravasación puede dar lugar a una considerable irritación, necrosis tisular o tromboflebitis por lo que debe administrarse con mucho cuidado.

Para evitar el riesgo de trombosis, no inyectar en una extremidad con mala circulación.

Dosificaciones

a) Habituales:

2-4 mg/m² c/7-15 días.

1,2 mg/m² /d durante 5-7 días c/3-4 semanas.

b) Dosis especiales:

Dosis en IR: No requiere ajuste de dosis.

Dosis en IH: Se requiere reducción de dosis. Existen recomendaciones de una reducción del 50% en pacientes con bilirrubina de 1,5-3 mg/dL. Cuando la bilirrubina sea mayor de 3 mg/dL no administrar.

c) Dosis máxima:

Adultos y niños: 4 mg/m²/semanal.

d) Dosis pediátricas:

4 mg/m² c/7 días.

2 mg/m² durante dos días c/5-7 días.

Indicaciones

- Cáncer de mama.
- Cáncer esofágico de células escamosas.
- Linfoma no Hodgkin.
- Enf. Hodgkin.
- Leucemia linfocítica aguda en niños refractarios a otras terapias.
- Carcinoma de pulmón no microcítico.
- Melanoma maligno refractario.

Contraindicaciones

a) Absolutas:

- Hipersensibilidad al sulfato de vindesina.
- Pacientes con granulocitopenia severa inducida por medicamentos, trombocitopenia severa e infecciones bacterianas serias.
- Pacientes con la forma desmielinizante del síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

b) Relativas:

- Pacientes que tomen otros medicamentos neurotóxicos.
- Enfermedad neuromuscular. La administración de sulfato de vincristina puede exacerbar los síntomas de enfermedades neurológicas preexistentes.
- Administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (realizar ajuste de dosis).

Compatibilidad con otros fármacos

Se recomienda no mezclar vindesina con ningún otro medicamento ni agente antineoplásico.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: La granulocitopenia es el factor que limita la dosis. La trombocitopenia y la anemia son menos frecuentes a la dosis usual.
- Digestivos: Náuseas, vómitos.
- Dermatológicos: La alopecia es frecuente. Celulitis y necrosis en la extravasación.
- Neurológicos: La neuropatía periférica es dosis-dependiente y acumulativa. Consiste en estreñimiento, íleo paralítico, parestesias, mialgias y astenia. La severidad es intermedia entre la producida por vincristina y vinblastina.
- Respiratorios: Disnea y broncoespasmos cuando se combina con mitomycina.
- Otros: Ocasionalmente escalofríos y fiebre.
- Monitorización de la toxicidad: Función hepática, ácido úrico, hemograma y examen neurológico.

Farmacología

El mecanismo de acción de la vincristina se ha relacionado con la inhibición de la formación de microtúbulos en el huso mitótico, lo que da como resultado la interrupción de la división celular en la etapa de la metafase. Es específico del ciclo celular en fase M.

Farmacocinética

- Distribución: rápida a los tejidos del organismo, presenta un Vd de 8 l/Kg.
- Metabolismo: Es principalmente hepático.

- Eliminación: Se excreta principalmente vía biliar. La excreción renal es aproximadamente de un 13% en las primeras 24 h.

La eliminación es trifásica con una vida media inicial, intermedia y terminal de 3 minutos, 0,8-1,7 h y 20-24 h respectivamente.

Interacciones

MITOMYCINA. Posible aumento de efectos adversos respiratorios (disnea y broncoespasmos) cuando se administran conjuntamente.

WARFARINA. Posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de su metabolismo.

FÁRMACOS INHIBIDORES DEL CITOCROMO P450 ISOENZIMA CYP3A. La administración conjunta con Itraconazol, potente inhibidor de esta isoenzima, puede dar lugar a un incremento de los efectos adversos severos neuromusculares, probablemente por inhibición del metabolismo de Vindesina.

Información al paciente

1. Junto con otros medicamentos, este fármaco se utiliza para el tratamiento de distintos tipos de tumores.
2. Antes de cada tratamiento se le realizará un control hematológico. La dosis y el periodo de administración dependerán de los resultados.
3. Hay medicamentos que interaccionan con vindesina. No tome aspirina o medicamentos que los contengan como pueden ser los anticatarrales. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otra medicación.
4. Pequeñas cantidades de alcohol parecen no afectar a la eficacia y seguridad de vindesina.
5. Si usted o su pareja están en tratamiento no debe quedar embarazada.
6. Este fármaco está contraindicado en la lactancia.
7. Vindesina puede causar esterilidad en el hombre o menopausia permanente en la mujer. Si usted o su pareja están programando tener hijos hágalelo con su médico antes del tratamiento.
8. Durante el tratamiento puede sentir hormigueo en los dedos de los pies y manos, esto le desaparecerá lentamente una vez finalizado el tratamiento.
9. Este medicamento puede producir la pérdida de cabello. Al finalizar el tratamiento el pelo le crecerá de nuevo, aunque su color y textura pueden cambiar. Se recomienda que use champús neutros, use cepillos suaves, proteja su cabeza del sol y frío, no utilice el aire caliente del secador, evite tintes y permanentes.
10. Puede tener náuseas o vómitos después del tratamiento, el médico le prescribirá otras medicinas para evitarlo. Además se le recomienda comer pequeñas cantidades de alimentos ligeros varias veces al día y beber con frecuencia pequeñas cantidades de líquidos fríos y ligeros entre las comidas.
11. Puede ocasionarle estreñimiento. Si usted puede, realice ejercicio, beba líquido en abundancia y aumente el consumo de fibra en la dieta.

12. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para evitar infecciones. Utilice cepillos de cerda suave, cepílese los dientes después de cada comida, coma comidas blandas, evite los salados, picantes y bebidas calientes.
13. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados y respete normas higiénicas como lavado de manos frecuentes, limpieza de los utensilios de aseo, lavar la ropa separada del resto de los de la casa.
14. Añada lejía al inodoro y tire de la cisterna siempre que lo utilice, dos o tres veces hasta 7 días después del tratamiento.

Consulte con su médico si nota algunos de los siguientes efectos:

- Síntomas de infección como fiebre $>38^{\circ}\text{C}$, escalofríos, tos, dolor de garganta.
- Signos de sangrado en heces o en orina.
- Dificultad para caminar o subir escaleras.
- Estreñimiento severo o calambres en estómago.
- Dificultad o necesidad frecuente de orinar.
- Náuseas o vómitos incontrolables.
- Dolor fuerte de cabeza o mandíbula.
- Rojez, inflamación o dolor en labios, lengua, boca o garganta.

VINORELBINA

Denominación

Vinorelbina (DCI), NVB, 5'-noranhydrovinblastina, VRL, VNL.

Clasificación

Grupo L01C1A: Alcaloides de plantas.

Presentación

- Vial de 10 mg conteniendo una solución inyectable de vinorelbina ditartrato 13,85 mg, equivalente a Vinorelbina 10 mg. Agua para inyectable c.s.p. 1 mL.
 - Vial de 50 mg conteniendo una solución inyectable de vinorelbina ditartrato 69,25 mg, equivalente a Vinorelbina 50 mg. Agua para inyectable c.s.p. 5 mL.
 - Concentración: 10 mg/mL. Sin conservantes.
- NAVELBINE®. Laboratorio Pierre Fabre.

Almacenamiento

Debe conservarse en el frigorífico a 4°C y protegido de la luz.

Estabilidad de las soluciones diluidas

Solución	Concentración (mg/mL)	Condiciones conservación	Envase	Estabilidad
SF	0,1-1	F, TA	PVC, vidrio	30 días
	0,5	F, PL	PVC, vidrio	3 días
	0,5-2	TA	PVC, vidrio	24 h
	1,5-3	TA	PP	24 h
G5%	0,1-1	F, TA	PVC, vidrio	30 días
G5%	0,5	F, PL	PVC, vidrio	7 días
	0,5-2	TA	PVC, vidrio	24 h
	1,5-3	TA	PP	24 h

Compatibilidad con envases y equipos

- Bolsas y equipos de infusión de PVC.
- Envases de vidrio.
- Jeringas de polipropileno.

Vías y formas de administración

a) Inyección IV: Se recomienda una concentración de 1,5-3 mg/mL y administrar durante 10 min.

b) Perfusión IV intermitente: Se recomienda una concentración de 0,5-2 mg/mL que deberán ser perfundidos en un periodo de 15-20 min.

Precauciones en la administración

Como todos los alcaloides de la vinca, la vinorelbina es un fármaco muy irritante, vesicante y la extravasación puede dar lugar a una considerable irritación, necrosis tisular o tromboflebitis por lo que debe administrarse con mucho cuidado. En caso de extravasación se recomienda administrar hialuronidasa. Tras la administración se debe lavar la vena con una perfusión de SF para reducir la aparición de efectos locales.

Dosificaciones

a) Habituales:

*Cáncer de pulmón no microcítico.

Monoterapia: 20-30 mg /m² cada 7 días.

Combinación: 20 mg/m² cada 7 días asociado a cisplatino y etopósido.

*Cáncer de mama.

30 mg/m² cada 7 días.

40 mg/m² cada 3 semanas.

b) Especiales:

Dosis en IR: En ausencia de estudios el fabricante recomienda mucha prudencia para la instauración del tratamiento.

Dosis en IH: Se requiere reducción de dosis. Existen recomendaciones de una reducción del 50% en pacientes con bilirrubina de 2,1-3 mg/dL y una reducción del 75% en pacientes con una bilirrubina >3mg/dL.

Dosis en mielosupresión:

Granulocitos ≥ 1.500 células /mm³ en el día del tratamiento, administrar 30 mg/ m².

Granulocitos 1.000-1.499 células /mm³ en el día del tratamiento, administrar 15 mg/ m².

Granulocitos <1.000 células /mm³ en el día del tratamiento, no administrar.

c) Dosis máxima:

40 mg/ m² cada 21 días.

d) Dosis pediátricas:

Actualmente están siendo estudiadas.

e) Vía oral:

80-100 mg/m² vo semanal.

Indicaciones

Aprobadas en España:

- Carcinoma pulmonar no microcítico.
- Carcinoma de mama avanzado.

En investigación:

- Carcinoma de ovario.
- Linfoma de Hodgkin.
- Linfoma no Hodgkin.
- Carcinoma microcítico de pulmón.

Contraindicaciones

a) *Absolutas:*

Hipersensibilidad a la vinorelbina.

b) *Relativas:*

Insuficiencia hepática severa, mielosupresión, pacientes con historial de neuropatía.

Compatibilidad con otros fármacos

- Compatibilidad en solución: No se disponen de datos sobre compatibilidad físico-química de vinorelbina con otros fármacos en solución.
- Administración en Y: Una solución de vinorelbina tartrato en SF ha resultado físicamente compatible durante 4 h a TA con los siguientes fármacos: bleomicina, calcio gluconato, carboplatino, carmustina, cisplatino (sin diluir), ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dexametasona fosfato sódico, difenhidramina, doxorubicina clorhidrato (sin diluir), droperidol, etopósido, fludarabina fosfato, heparina sódica, hidrocortisona fosfato sódico, hidrocortisona succinato sódico, ifosfamida, lorazepan, mecloretamina (sin diluir), meperidina, metotrexato, metoclopramida, morfina sulfato, ondansetrón clorhidrato, vinblastina sulfato, vincristina sulfato.

Efectos adversos. Monitorización

- Hematológicos: La granulocitopenia es el efecto tóxico más frecuente y dosis limitante. La anemia y trombocitopenia ocurre menos frecuentemente.
- Neurológicos: Neuropatía periférica, hiporreflexia. Es el derivado de la vinca menos neurotóxico.
- Digestivos: Estreñimiento, náuseas, vómitos, mucositis. Elevación de transaminasas y bilirrubina.
- Respiratorios: Disnea y broncoespasmos, generalmente después de la inyección.
- Otros: Dolor mandibular, flebitis.
- Monitorización de la toxicidad: Hemograma completo, función hepática y ácido úrico.

Farmacología

Su actividad se ejerce sobre el equilibrio dinámico tubulina/microtúbulo inhibiendo la polimerización de tubulina y actuando preferentemente sobre los microtúbulos del huso mitótico y solo afecta los axonales a concentraciones elevadas. La fijación a la tubulina axonal provoca la agregación y formación irreversible de estructuras paracristalinas que dan lugar a lesiones.

La vinorelbina bloquea la mitosis en fase G2+M provocando muerte celular en la interfase o en la mitosis siguiente.

Esta mayor afinidad por los microtúbulos mitóticos a bajas concentraciones y menor afinidad por los microtúbulos axonales le da mayor actividad antitumoral con menor riesgo de neurotoxicidad.

Farmacocinética

- Distribución: Presenta un Vd muy elevado 25,4-40,2 l/Kg, una extensa fijación tisular y una gran captación por las células sanguíneas. Unión a las proteínas 50-80%.

El aclaramiento plasmático es elevado $\approx 0,97-1,26$ L/Kg.

- Eliminación: Se excreta principalmente por las heces (46%) debido a la gran eliminación biliar, metabolizado por el citocromo P450. Presenta una semivida terminal de 28-44 horas en adultos.

Interacciones

CISPLATINO: Incremento de la granulocitopenia cuando se asocian.

MITOMICINA: Posible aumento de efectos adversos respiratorios (disnea y broncoespasmos) cuando se administran conjuntamente, requiriendo la administración de broncodilatadores, corticoides y/o oxígeno.

PACLITAXEL: Posible aumento de síntomas de neuropatías.

ITRACONAZOL: Posible aumento del riesgo de neurotoxicidad e íleo parálítico.

Información al paciente

1. Vinorelbina es un medicamento utilizado para el cáncer de pulmón y de mama. Es un líquido claro que se inyecta por vena.
2. Antes de cada tratamiento se le realizará un control hematológico. La dosis y el periodo de administración dependerán de los resultados.
3. Hay medicamentos que interaccionan con vinorelbina. No tome aspirina o medicamentos que los contengan como pueden ser los anticatarrales. Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otra medicación.
4. Si usted o su pareja están en tratamiento no debe quedar embarazada.
5. Este fármaco está contraindicado en la lactancia.
6. Vinorelbina puede causar esterilidad en el hombre o menopausia permanente en la mujer. Si usted o su pareja están programando tener hijos, hágalelo con su médico antes del tratamiento.
7. Este medicamento puede producir la pérdida de cabello. Al finalizar el tratamiento el pelo le crecerá de nuevo, aunque su color y textura pueden cambiar. Se recomienda que use champús neutros, use cepillos suaves, proteja su cabeza del sol y frío, no utilice el aire caliente del secador, evite tintes y permanentes.
8. Pequeñas cantidades de alcohol parecen no afectar la eficacia y seguridad de este medicamento.
9. Puede tener náuseas o vómitos después del tratamiento, el médico le prescribirá otras medicinas para evitarlo. Además se le recomienda comer pequeñas cantidades de alimentos ligeros varias veces al día y beber con frecuencia, pequeñas cantidades de líquidos fríos y ligeros entre las comidas.

10. Puede ocasionarle estreñimiento o diarrea. Para la diarrea coma y beba en pequeñas cantidades y haga dieta blanda. Para el estreñimiento si usted puede realice ejercicio, beba líquido en abundancia y aumente el consumo de fibra en la dieta.
11. Puede notar la boca inflamada o irritada. Manténgala limpia para evitar infecciones. Utilice cepillos de cerda suave, cepílese los dientes después de cada comida, coma comidas blandas evite los salados, picantes y bebidas calientes.
12. Puede adquirir infecciones más fácilmente mientras recibe este tratamiento. Manténgase alejado de personas que padezcan gripe o resfriados y respete normas higiénicas como el lavado de manos frecuentes, la limpieza de los utensilios de aseo, lavar la ropa separada del resto de los de la casa.
12. Añada lejía al inodoro y tire de la cisterna siempre que lo utilice, dos o tres veces hasta 7 días después del tratamiento.

Consulte con su médico si nota algunos de los siguientes efectos:

- Reacción alérgica: Picor o inflamación en cara o manos, inflamación de la boca o garganta, opresión en el pecho, dificultad para respirar.
- Entumecimiento o sensación de hormigueo en pies y manos.
- Fiebre, escalofríos o dolor de garganta.
- Sensación de cansancio o fatiga.
- Náuseas, vómitos o diarreas incontrolables.
- Taquicardia.
- Orina sanguinolienta.

BIBLIOGRAFÍA

- *Drug information*. American Society of Health-System Pharmacists 2002.
- LAWRENCE A. TRISSEL. *Handbook on injectable drugs*. 11º Ed. American Society of Hospital Pharmacist. 2001.
- LAWRENCE A. TRISSEL. *Handbook on injectable drugs*. Supplement 11º Ed. American Society of Hospital Pharmacist. 2002.
- CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS FARMACÉUTICOS. *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas*. 2002.
- JIMÉNEZ V., MERINO M., ALMENAR DJ., CERCÓS AC., FERRIOLS F., MERINO V., REAL JV. *Fármacos antineoplásicos y de soporte en el tratamiento del cáncer*. 1ª Ed. Informática Médico Farmacéutica SL. Valencia 2001.
- LACY CF., ARMSTRONG L., MORTON G., LANCE L. *Drug Information Handbook*. 9º Ed. American Pharmaceutical Association. 2001-2002.
- TAKEMOTO G., HODDING J., KRAUS D. *Pediatric Dosage Handbook*. 8º Ed. American Pharmaceutical Association. 2001-2002.
- WILKES GM., INGWERSEN K., BARTON-BURKE M. *Oncology Nursing Drugs Handbook*. 1ª Ed. Jones and Bartlett Publishers. 2001.
- SOLIMANDO D., BRESSLER L., KINTZEL P., GERACI M. *Drug Information Handbook for Oncology*. 2ª Ed. American Pharmaceutical Association. 2000-2001.
- *Guía de Administración de Medicamentos*. Servicio de Farmacia Hospital Clínico de Barcelona. 2000.
- *Martindale the extra pharmacopeia*. 32th. Ed. 1999.
- *Guía de Actualización en Terapéutica Oncológica (Cáncer de vejiga superficial)*. Grupo de Trabajo en Farmacia oncológica (GEDEFO)-Lab. AMGEN. 1999.
- FISCHER DS., KONBF MT., DURIVAGE HJ. *The Cancer Chemotherapy Handbook*. Ed. Mosby. 1998.
- *Guía de Actualización en Terapéutica Oncológica (Protocolo de reconstitución y manipulación de BCG)*. Grupo de Trabajo en Farmacia Oncológica (GEDEFO)-Lab. Amgen. 1998.
- *Guía de actualización en Terapéutica Oncológica (Amsacrina, Daunorrubicina liposomal, Doxorrubicina liposomal, Idarrubicina, Irinotecan, Pentostatina, Topotecan)*. Grupo de trabajo en Farmacia Oncológica (GEDEFO)-Lab. Amgen. 1997.
- GRANDE G., CASTRO I., INARAJA MT. Tratamiento sistémico (1): *Quimioterapia*. El paciente oncohematológico y su tratamiento. Capítulo 2. Págs 3-75. 1ª Ed SEFH-Rône Poulenc editores. 1997.

- FLORES J. *Farmacología Humana*. 3ª Ed. 1997.
- *Guía de administración de medicamentos*. Servicio de Farmacia Hospital Severo Ochoa. 1997.
- DE VITA VT Jr., HELLMAN S., ROSENBORG SA. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5ª Ed. Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers. 1997.
- GOODMAN AND GILMAN. *Las bases de la terapéutica farmacológica*. 9ª Ed. 1996.
- RODRÍGUEZ-LESCURE A., DÍAZ E. *Oncología médica. Guía de prescripción: Nuevos fármacos* (pág.331-321). 1ª Ed. Ediciones I.M. & C 1995.
- ROSELL R. *Agentes Citotóxicos*. En: ROSELL R., ABAD A., MONZÓ M., MOLINA F. *Oncología Médica* (págs 89-115). 1ª Ed. Ed. Ergón SA. 1995.
- ILLIRGER H., BORNMANN L, HERDRICH K. *Drugs interactions in the therapy of malignant diseases*. 3º Ed. Frankfurt. ASTA MÉDICA. 1995.
- *Medicamentos citostáticos*. Aportación zona III. SEFH. 2ª Ed. SEFH-LEDERLE.
- *The cytotoxics handbook*. Radcliffe Medical Press Ltd. Oxford. 1990.
- *Manual de información técnica adaptada al cuestionario de la SEF para los diferentes fármacos*.
- B. CcanceAgencyCancerDrug.
Manual: <http://www.bccancer.bc.ca/cdm/monographs/contents.shtml>.
- Hospital Universitario Marqués de Valdecillas.
Manual: <http://www.humv.es/FAR/Oncologia/cada uno de los Fármacos>.
- DrugsDEx Drugs Evaluation. MICROMEDEX Inc. 1974-2002.
- DAWN N. WATERHOUSE, PAUL G. TARD, LAURENCE D. MAYER Y MARCEL B. BALLY.
Comparación de formulaciones liposómicas de doxorubicina. Drug Safety 2001; 24(12):903-9020.

ANEXO

Cuadro resumen formas farmacéuticas intravenosas

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
ALDESLEUKINA Aldesleukina (IL-2) vial 18 millones UI (1,1 mg). PROLEUKIN®. Chiron Conservar en F y PL.	Reconstituir el vial de 18 MUI con 1,2 ml de agua para inyección. No utilizar SF o agua con conservantes. Dirigir el disolvente hacia las paredes del vial y no agitar para no producir espuma. Conc. final. 18 MUI/ml. Estable: 24 horas en F o TA.	Para la administración intravenosa se debe preparar a solución en G5% a una concentración entre 30 y 70 mcg/ml (0,5 y 1,25 MUI/ml).	-Vía subcutánea. -Infusión intravenosa corta: Infundir la dosis en 15-30 minutos. -Si olvida una dosis, NUNCA administrar dos dosis al mismo tiempo.	Carcinoma metastásico renal, con varios esquemas de dosificación. La toxicidad más frecuente es la cardiovascular y requiere control diario: presión arterial, función cardiopulmonar y balance hídrico. También diariamente hemograma, ionograma, función hepática y renal.
ALEMTUZUMAB Ampollas 30 mg/3 ml Concentración 10 mg/ml MABCAMPATH, Schering España. Conservar en F y PL.	Los viales vienen disueltos en 30 mg / 3 ml. Conc. final: 10 mg/ml.	Compatible en SF y G5%. Estable: 8 horas.	-Perfusión intermitente: Diluir la dosis correspondiente en 100 ml de SF o G5%. -Administrar en perfusión IV de 2h. -Subcutáneo: No administrar más de 1 ml de producto en cada sitio de inyección.	Leucemia leucocítica crónica, con toxicidad hematológica tratados previamente con agentes alquilantes y que no han respondido a la fludarabina.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
AMSACRINA Ampolla de 2 ml de capacidad con 75 mg de amsacrina en 1,5 ml de solución naranja/rojo. (Concentración 50 mg/ml). AMSACRINA®. Parke-Davis Conservar a TA y PL.	Diluir la ampolla con amsacrina en el vial de diluyente (queda una solución de color anaranjado). Realizar la operación en menos de 10 minutos. Conc. final: 5 mg/ml. Estable: 48 h a TA, PL.	Diluir exclusivamente en G5% y en envases de cristal. Amsacrina es incompatible con iones cloruro y sulfato. Estable: 48 horas TA (conc 0,15 mg/ml).	-Perfusión IV: administrar en 60- 90 min. La flebitis es más frecuente a concentraciones altas, por lo que se recomienda diluir a razón de 75 mg en 500 ml de G5%. -Infusión IV continua: no recomendada por mayor toxicidad.	Leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica. La toxicidad hematológica y gastrointestinal es frecuente. Para prevenir toxicidad cardiaca se debe asegurar $K > 4 \text{ mEq/l}$ antes de iniciar la terapia.
ASPARAGINASA Vial: polvo liofilizado con 10.000 UI de actividad de asparaginasa (ver nota 1) Conservar en F. Puede permanecer 48 horas a TA (ELSPAR).	a) Preparados de <i>E. coli</i> . IM: reconstituir con 2 ml de SF. IV: reconstituir con 5 ml de API o SF. b) Preparado de <i>Erwinia</i> . IM, SC: reconstituir con 1-2 ml SF. Nunca IV. Agitar suavemente. Estable: 24h en F (Kidrolase); 8h TA o F (Elspar, Erwinase).	Compatible con SF y G5%. Estable: 8h a TA y F. El contacto con el tapón de caucho puede inducir desnaturalización. Se pueden eliminar, sin pérdida de potencia, mediante filtración a través de 5μ . La filtración a través de $0,22 \mu$ conllevaría pérdida de potencia.	-Si el origen es Erwinia: No administrar en infusión intravenosa. -IV: en "Y" con SF o SG5% o bien diluido en 50 ml de SF o G5%. Administrar en 30-60 min. -IM: (Vía de elección) No deben administrarse más de 10.000 UI/2 ml en el mismo lugar.	Ante el riesgo de reacción anafiláctica se recomienda realizar un test de hipersensibilidad dérmico. Leucemia linfoblástica aguda en poliquimioterapia. Interacción con vincristina: Aumenta la neurotoxicidad, por lo que la asparaginasa no debe administrarse conjunta o inmediatamente antes que la vincristina. Alteraciones de la coagulación y desequilibrio en el control de la glucosa.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
BCG Vial liofilizado blanco-cremoso con 27 mg de agente inmunizante activo BCG (procedente de BCG cepa Connaught). IMMUCYST BCG®. Inibsa S.A. Ampollas liofilizado: 2-8 x 10(8) UFC de BCG cepa TICE ONCO TICE®. Organon Teknika Española S.A. Conservar en F y PL.	Reconstitución; Ver ficha del medicamento. La suspensión reconstituida debe ser utilizada inmediatamente y descartada a las 2 horas. OncoTice es incompatible con soluciones hipotónicas e hipertónicas.		Instilación intravesical: Cada dosis debe ser precedida de cateterización y vaciamiento de vejiga. La dosis diluida en 50 ml de salino debe instilarse a través del catéter durante varios minutos. Finalizada la instilación se retira el catéter. Durante el período de retención (2 horas) se debe tener especial cuidado en que la suspensión instilada contacte con toda la superficie de la vejiga, por lo que el paciente no debe de estar inmovilizado.	Carcinoma vesical <i>in situ</i> y superficial de células transicionales. Dosis: ver ficha. Avertencia: Si el paciente está sometido a tratamiento antibiótico, debería considerarse el retraso en la instilación hasta finalizar antibioterapia. Toxicidad: renales (poliaquiuria, disuria, y hematuria).
BLEOMICINA Vial: polvo blanco liofilizado con 15 UI (15 mg) de bleomicina. Ampolla: 10 ml SF BLEOMICINA®. Prasfarma Conservar en F y PL.	a) vía IM o SC: Reconstit. con: 1-5 ml de API, SF. Conc final: 15UI-3UI/ml b) IV: Reconstit. con: 5-10 ml de API, SF. Conc final: 3UI- 1,5 UI/ml Estable: 2 semanas a TA y 4 semanas en F.	Compatible con SF y G5%. Dilución en G5%: 1h (PVC) y 8 horas (vidrio). Dilución en SF: 28 días TA y PL (conc: 0,1 mg/ml 30 días F (conc: 0,1- 3mg/ml).	-Perfusión IA: administrar en 12-14h. -Perfusión IV continua: Administrar en 3-5 días. -Perfusión IV: administrar en 10 min. -Inyección IM o SC: se puede añadir anestésico local. -Intrapleural -Infiltración local.	Carcinoma testicular y de células escamosas (cabeza y cuello). Linfoma Hodgkin y No Hodgkin. Toxicidad pulmonar frecuente y grave (neumonitis). Estomatitis con dosis acumuladas >150 UI en el 50% de los casos.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
CARBOPLATINO Vial: solución con 50 mg/5 ml. Vial: solución con 150 mg/15 ml. Vial: solución con 450 mg/45 ml. Concentración: 10 mg/ml Sin conservantes. (ver nota 2) Conservar a TA y PL.	No procede.	Compatible en G5%. No se recomienda la dilución con soluciones conteniendo cloruros ya que se podría originar cisplatino. Estable: 21 días (TA o F; PL, Vidrio). 9 días (TA o F, PL, PVC).	-Perfusión IV: en 15-60 min. -Perfusión IV continua. NO RECOMENDADA.	Carcinoma de ovario, epidermoide de cabeza y cuello, neoadyuvante de vejiga. La toxicidad principal (trombocitopenia) se relaciona con el AUC. Otras toxicidades: hepatotoxicidad, nefrotoxicidad.
CARMUSTINA Vial de 100 mg BCNU®. Bristol-Myers-Squibb. Conservar en lugar fresco y PL	Una vez reconstituido es estable como máximo durante siete días a TA y PL.	Compatible con G5% y SF. Estable: 8-48 h. Máxima estabilidad: 48 horas (en SF y G5%, PE y Vidrio; conc: 0,96 mg/ml).	-IV directa: no utilizada debido al dolor en el lugar de inyección. -Perfusión intermitente: De elección -Subcutánea, intramuscular, intrapleural, intratecal: No utilizadas debido a su acción vesicante. -Implante en la cavidad de la resección del tumor.	Tumor cerebral primario, Glioblastoma, Mieloma múltiple, enf de Hodgkin, LNH: Toxicidad hematológica limitante de dosis. Fibrosis pulmonar con dosis acumulativas: 1000 mg/m ² .

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
CETUXIMAB. Vial de 100 mg/50 ml (2.0 mg/ml). No se encuentra comercializado en España. Merck Sharp Dhome. Los viales ya vienen reconstituidos a una concentración de 2.0 mg/ml.	No necesita ser diluido en ningún disolvente. Estabilidad de 8h a TA una vez abierto los viales	USO INMEDIATO (8h).	-Perfusión IV intermitente: Administrar los primeros 20 mg (10 ml) de la dosis de carga a modo de dosis de prueba: Mantenga al paciente en observación durante 30' antes de administrar el resto de la dosis. Administrar el volumen restante durante un periodo de 2h.	Anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de crecimiento epidérmico. Adenocarcinoma colorrectal metastásico que haya progresado a irinotecan y que exprese REGF. Toxicidad principal dermatológica.
CICLOFOSFAMIDA Vial: polvo liofilizado blanco con 200 mg de ciclofosfamida /10 ml API. Vial: polvo liofilizado blanco con 1 g de ciclofosfamida / 50 ml API. Grageas: 50 mg. Caja con 20 unidades. GENOXAL®. Prasfarma S.A. Conservar a TA y PL	Reconstituir 200 mg con: 10 ml API. A causa de variaciones térmicas el principio activo puede fundirse. Reconstituir 1g con: 50 ml API. Conc final: 20 mg/ml. Estable: 24h a TA. 6 días F	Compatible con SF, G5%, GS. Estable: 8 horas a TA. 6 días en F. En SF (conc 4 mg/ml): 4 semanas (F, PL).	-Vía oral. -Inyección IV: administrar en 3-5min. -Perfusión IV: administrar en 15-30 min. El paciente debe de estar bien hidratado. Se recomienda realizar el tratamiento por la mañana. -Perfusión IV continua. -Intramuscular, intraperitoneal, intrapleuraleal. Estas vías no están recomendadas porque evitan el paso por el hígado, donde tiene lugar la activación del medicamento.	Cáncer de mama, Linfoma Hodgkin, LNH, Sarcomas óseos y partes blandas. Mieloma múltiple, LLC y aguda. Contraindicado en porfiria y en cistitis hemorrágica. 600-1500 mg/m ² cada 3-4 semanas. Mielosupresión reversible, toxicidad dermatológica frecuente.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
<p>CISPLATINO Concentración: 1 mg/ml. Vial: solución con 10 mg de cisplatino/10 ml. Concentración: 0,5 mg/ml. Vial: solución con 10 mg de cisplatino/20 ml. Vial: solución con 25 mg de cisplatino/50 ml. Vial: solución con 50 mg de cisplatino/100 ml.</p> <p>(ver nota 3)</p> <p>Conservar a TA y PL. En F precipita a concentraciones >0,6 mg/ml.</p>	No procede	<p>Compatible con soluciones salinas o glucosalinas con una concentración de ClNa $\geq 0,225\%$.</p> <p>Estable: -28 días en SF, a TA, PL y EVA; conc: 0,5-0,9 mg/ml. -14 días en SF, a TA, PL, en poliolefinas, PVC y vidrio; conc: 0,167 mg/ml. -72 h en NaCl 0,3% a TA o F, en vidrio; conc: 0,05-0,2 mg/ml. -23 h en GS (NaCl=0,225%) a TA, en vidrio; conc: 0,3 mg/ml. -72 h en GS + manitol (NaCl 0,33-0,45%) a TA o F; conc: 0,05-0,2 mg/ml. -24 h en GS (NaCl>0,45%) a TA, en PVC, vidrio; conc: GS (NaCl>0,45%).</p>	<p>-Perfusión IV: 30 min-8h. -Perfusión continua. -Vía intraarterial: Se recomienda diluir en SF junto heparina y administrar en 2-4h.</p> <p>Es necesario controlar la diuresis: 100 ml/h, con prehidratación que incluya manitol para prevenir nefropatía.</p>	<p>Cáncer de ovario, pulmón, testicular, de cabeza y cuello.</p> <p>Dosis hab: 100 mg/m² c 4 semanas (ovario). Si ClCr: 30-60 ml/h, reducir 50% la dosis. Toxicidad gástrica: emesis. Nefrotoxicidad.</p>

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
CITARABINA Vial liofilizado 100 mg. Vial liofilizado 500 mg. CITARABINA®. Pharmacia Upjohn. Conservar a TA y PL.	Reconstituir 100 mg con 5 ml API. Reconstituir 500 mg con 10 ml API. Concentración (100 mg): 20 mg/ml; (500 mg): 50 mg/ml. Estabilidad: -48 h a TA -7 días en F	Compatible con SF, G5%, GS y RL Estabilidad max: -28 días en G5%, y SF, EVA, TA y PL; conc: 1, 25/25mg/ml. -7 días en G5%, GS, SF, vidrio, PVC, TA, F, -20°C; conc: 8-32 mg/ml.	-Inyección IV en 1-3 min. (dosis bajas). -Perfusión IV en 15 min- 24 horas. -Intratecal (sin conservantes).	Leucemia mieloblástica aguda. Dosis altas (monoterapia) para inducción o LMA en recidiva: 2-3 gr/m ² /12h en perfusión IV 1h hasta 12 dosis. Ajustar en IR. Control hemorragias. Dosis altas: corticoides oftálmicos como profilaxis de toxicidad ocular.
CLADRIBINA Vial 10mg/10ml. LEUSTATIN®. Janssen-Cilag. Conservar en F. Puede aparecer un precipitado que se redisuelve a TA agitando vigorosamente.	No procede.	Solo compatible con SF. Estabilidad máxima: 30 días en PVC, poliolefina, TA; conc; 0,016 mg/ml.	-Perfusión intravenosa de 1-2 h. -Perfusión intravenosa continua. -Vía SC. -No utilizar soluciones de G5%. Administrar 300 mg/día de alopurinol para prevenir la hiperuricemia.	Tricoleucemia. Leucemia linfocítica crónica de cel. B. Toxicidad hematológica y (neutropenia -70%-). Dosis habitual: 4,8 mg/m ² /día durante 5 días, cada 28 días. Ver ficha.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
DACARBAZINA Vial de 100 mg liofilizado. DACARBAZINA ALMIRALL® . Prasfarma. Consevar a TA y PL.	Se reconstituye la solución con el disolvente, es agua bidestilada estéril y apirógena. Una vez reconstituido se debe consevar PL.	Compatible con SF, G5%. Estable: 8-24 horas (PVC y Vidrio) conc: 1-3 mg/ml.	-Perfusión intermitente: 250 ml de G5% o SF en 30 minutos. -Intratecal: Administrada por un médico. Generalmente no recomendada. -IV directa lenta: no recomendable ya que es altamente irritante.	Melanoma, Enf. Hodgkin, Neuroblastoma. Dosis hab: 150-250 mg/m ² /día, 5 días, cada 3-4 semanas. Enf Hod: 375 mg/m ² , días 1 y 14 cada 4 semanas.
DACTINOMICINA Actinomicina D. Vial: liofilizado con 0,5 mg de dactinomicina. No comercializado en España. COSMEGEN® . Merck & Co, Inc. Conservar a TA y PL.	Reconstituir con: 1.1 ml de API (sin conservantes). Conc final: 0,5 mg/ml. Estable: 24h a TA. 7 días R	Compatible con G5%. Estable: 24 h a TA.	-IV directa: en 3-5 min. Debido a la naturaleza corrosiva del fármaco no debe administrarse por vía IT. También debe evitarse la administración por vía SC o IM y la perfusión IV continua.	Rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing y Tumor de Wilms. El factor más limitante de dosis es la toxicidad hematológica. Dosis máxima: 15 mcg/kg/día ó 0,50-0,60 mg/m ² /día durante 5 días.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
DAUNORRUBICINA Vial liofilizado rojo-anaranjado con 20 mg de Daunorrubicina (DCI) DAUNOBLASTINA®. Pharmacia Upjohn. Conservar a TA y PL.	Reconstituir con 10 ml de ClNa 0,9%. Conc final: 2 mg/ml. Estable: 24h a TA, PL y 48h en F, PL.	Compatible con SF, G5% y GS. Estabilidad max: 4 semanas (TAPL) conc: 0,1 mg/ml.	-Inyección IV: administrar en 2-5 min, en 10-15ml de SF o G5%. - Perfundión IV intermitente: en 50 ml SF/G5% y administrar en 10-15 min o en 100 ml y administrar en 30-45 min. -Perfundión continua: a través de catéter central. -No administrar NUNCA subcutánea, intramuscular, intratecal.	Leucemia aguda linfoblástica y no linfoblástica. Dosificación: ver ficha. Controles: Hemograma en cada ciclo. Hidratación: 2 l /día. Alopurinol previo para prevenir hiperuricemia.
DAUNORRUBICINA LIPOSOMAL Vial de 50 mg (emulsión translúcida de color rojo, 2 mg/ml) equivalente a 50 mg de daunorrubicina base. DAUNOXOME®. Nextar Farmacéutica. Conservar en F y PL.	No procede. No utilizar vehículos alcalinos (inestable a pH>8) ni con bacteriostáticos ni tensoactivos, porque podrían dar lugar a la ruptura de la bicapa del liposoma.	Incompatible con suero fisiológico, que puede producir agregación de los liposomas. Compatible con G5%. Estable: 6 h TA y PL (conc 0,2-1 mg/ml).	-Perfundión IV intermitente: diluir en G5% hasta concentración resultante 1 mg/ml y administrar en 60 min.	Sarcoma de Kaposi relacionado con SIDA en pacientes con recuentos de linfocitos CD4<200/mm ³ . Dosis: 40 mg/m ² c 2 sem. Cardiotoxicidad a dosis acumuladas > 550 mg/m ² (450 mg/m ² con radioterapia previa). Antídoto DMSO.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
<p>DOCETAXEL Vial de liofilizado con 20 y 80 mg. El solvente contiene etanol. TAXOTERE®. Aventis Conservar a una temperatura comprendida entre 2 y 25°C y PL brillante.</p>	<p>Viales de 20 mg reconstituir con 2 ml de su disolvente. Vial de 80 mg reconstituir con 8 ml de su disolvente. El solvente contiene un 13% de etanol. Conc final: 10 mg/ml.</p>	<p>Compatible con soluciones de SF o G5%. Evitar envases de PVC.</p>	<p>-Perfusión intermitente: Diluir en SF o G5%. Administ. en perfusión de 1 h. Se recomienda administrar como medicación previa dexametasona 8 mg vo 3 días antes. La administración IV directa no se recomienda por riesgo de reacción anafiláctica.</p>	<p>Cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de ovario. Contraindicado en pac. con hepatopatía. Dosis: 30-70 mg/m² cada 3 semanas en combinación. Dermatitis tóxica, astenia.</p>
<p>DOXORRUBICINA Vial liofilizado rojo-anaranjado 10 mg, 50 mg/Ampolla con 5 ml (SF) para el vial de 10 mg. Vial solución rojo-anaranjado 10, 20 ó 50 mg a conc 2 mg/ml. DOXORRUBICINA®. Tedec, Ferrer, Funk FARMIBLASTINA, Kenfarma Conservar a TA y PL. (liof.) y en F y PL (sol.).</p>	<p>Reconstituir (si procede) 10 mg con 5 ml ClNa 0,9% o API y 50 mg con 25 ml de ClNa 0,9% o API. Conc final: 2 mg/ml. Estable: 24h a TA, PL y 48 en FPL.</p>	<p>Compatible con polipropileno, polietileno, PVC y cristal. Es más estable en contenedores plásticos (PVC) que en cristal. Doxorrubicina se absorbe en cristal y polietileno, pero no en cristal siliconizado o polipropileno. En la práctica clínica (conc > 500 mcg/ml) absorción despreciable. Compat. en SF, G5% y GS. Estabilidad: 28 días. (Vidrio, EVA) TA, PL; conc: 1,25 mg/ml.</p>	<p>-Inyección IV: en no menos de 3-5 min. -Perfusión IV intermitente: diluir en 50-100 ml SF o G5% (conc máxima recomendada 5 mg/ml) y administrar en 15-30 min. -Perfusión continua: a través de catéter central. NUNCA subcutánea, intramuscular, intratecal. -Intravesical: diluir en 50-100 ml de SF y retener durante 1-2 horas.</p>	<p>Cáncer de mama: adyuvante o neoadyuvante. Cáncer micro de pulmón, vejiga, gástrico, próstata. Dosis hab: 15-30 mg/m² IV semanal (20 mg/m²/semana es menos cardiotoxica que 60 mg/m² cada 3 sem.). Cardiotoxicidad a dosis acumuladas de 550 mg/m². Antídoto específico DMSO.</p>

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
DOXORRUBICINA LIPOSOMAL (form. pegilada) Vial sol rojo- anaranjada con doxorubicina clorh. 20 mg Concentración: 2 mg/ml. CAELYX® Schering-Plough. Conservar en F, PL.	No procede.	Compatible con G5%. Incompatible con SF. Estabilidad: 24 horas (plástico, vidrio) F, PL; conc: 5 mg/ml.	-Perfusión IV intermitente: Diluir dosis < 90 mg en 250 ml G5% y dosis superiores en 500 ml de G5%; administrar en 30-60 min. Iniciar la perfusión a la velocidad: 1mg/minuto.	Sarcoma Kaposi. Cáncer de ovario: segunda línea. Dosis: 50 mg/m ² IV cada 4 semanas, continuando según respuesta y toxicidad. Cardiotoxicidad: ver doxorubicina. Revisar función ventricular izda al llegar a 450 mg/m ² .
DOXORRUBICINA LIPOSOMAL Complejo de citrato de doxorubicina encapsulado en liposomas. Vial polvo liofilizado 50 mg + vial liposomas + vial tampón. MYOCET®. Elan Farma. Conservar en F, PL.	Ver ficha pasos 1 a 5. Concentración resultante: 2 mg/ml. (50 mg de doxorubicina HCl en 25 ml de dispersión liposómica). Estable: 8 horas a TA, 5 días en F.	Dilución en SF o G5%. Conc final: 0,4-1,2 mg/ml. Estable: 24 horas en F.	-Perfusión intravenosa durante un período de 1 hora. -No debe administrarse por vía subcutánea, intramuscular o en inyección de bolo.	Carcinoma mama metastásico, 2ª línea en combinación con ciclofosfamida. Dosis: 60 a 75 mg/m ² cada tres semanas vía IV en combinación con ciclofosfamida (600 mg/m ²). Toxicidad cardíaca y hematológica limitante dosis.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
EDRECOLOMAB Viales 100 mg/10 ml PANOREX® . Concentración: 10 mg/ml. GSK. F. Estabilidad 2 años.	Los viales vienen disueltos en 100 mg / 10 ml. Concentración 10 mg/ml.	Dilución con SF previa filtración con filtros de 0,22 micras. Estable: 24 horas F o TA. Compatible SF, G5% y GS.	-Perfusión intermitente: Diluir la dosis correspondiente en 250 ml de SF. -Administrar en perfusión IV de 30 min a 2h. No se recomienda la mezcla con otros productos en la misma mezcla IV.	Cáncer colorrectal (Est III). Dosis: 500 mg en las 2 primeras semanas después de resección quirúrgica.
EPIRRUBICINA Vial liofilizado polvo rojo-anaranjado 10,50 ó 150 mg. Vial solución: solución rojo-anaranjada con 10, 50 ó 200 mg. Conc: 2 mg/ml. FARMORUBICINA . Kenfarma. Conservar a TA y PL (liof.) y en F y PL (sol.).	Reconstituir (si procede) 10, 50 y 150 mg con 5,25 y 75 ml con SF o API respectivamente. Conc final: 2 mg/ml. Estabilidad: 24 h a TA, PL y 14 días en F, PL.	Estabilidad max: 43 días (PVC; TA y PL; conc: 0,1 mg/ml).	-Inyección IV: disuelto en 10-15 ml de alguna de las soluciones compatibles, en no menos de 3-5 minutos. Evitar extravasación. -Perfusión IV intermitente: diluir en 100 ml SF o G5% y administrar en 30 min. -No administrar NUNCA subcutánea, intramuscular, intratecal.	Carcinoma de mama, microcítico de pulmón. Dosis hab: 120 mg/m ² /día IV, ó 45 mg/m ² /día durante 3 días, cada 3 semanas. Cardiotoxicidad a partir de 1000 mg/m ² . Toxicidad hematológica. Antídoto extravasación DMSO.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
ESTRAMUSTINA Vial; polvo liofilizado con 300 mg de estramustina fosfato disódico. Ampollas: 8 ml de API. ESTRACYT® . Pharmacia Spain. Conservar a TA y PL.	Reconstituir con: 8 ml de API. Concentración resultante: 37.5 mg/ml. Estable: 24 h.	Compatible con G5%. Estable 5-12h.	-Inyección IV: Administrar en 3-5 min. Perfusión intermitente IV: Diluir en 250 ml de G5% y administrar en 30 min. sin superar las 3 horas.	Cáncer de próstata en estadios avanzados. Dosis habitual: 150-450 mg/día, vía IV, durante 3 semanas, seguidas de 150- 300 mg dos veces por semana. Vía oral: 300-600 mg/m ² /día repartidas en dos tomas.
ESTREPTOZOCINA Vial de 1 gramo. ZANOSAR® . Medicamento extranjero: Canadá, Francia, Holanda, USA. En el F y PL.	Se reconstituirá en SF o en G5% para obtener una concentración final de estreptozocina de 100 mg/ml. La solución reconstituida tendrá un pH de 3.5-4.5 y una concentración de ácido cítrico de 22 mg/ml.	Compatible en SF y G5%. Estabilidad: conc: 2 mg/ml. -48 horas: TA, -96 horas: F, PL.	-IV directa. -Perfusión intermitente: de 15 minutos a 6 horas. -Perfusión continua: 5 días. -Subcutánea, intrapleural, intraperitoneal e intratecal: información no disponible. Intraarterial: En G5% o SF en 1-2 horas. Esta vía no está recomendada debido a su mayor nefrotoxicidad.	Carcinoma insular de páncreas. Dosis: 500 mg/m ² /día durante 5 días cada 6 semanas o 1g/m ² /sem. durante 2 semanas. Dosis max: 1500 mg/m ² /semana. Toxicidad limitante renal y gastrointestinal.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
ETOPÓSIDO -Vial solución inyectable 100 mg de etopósido en 5 ml. Concentración 20 mg/ml Conservar a TA y PL	No procede.	Compatible en SF y G5%. Estabilidad max: 96 horas en PVC, vidrio, TA y conc: 0,2 mg/ml. Otras estabilidades: 48 horas (G5%, PVC, vidrio) TA y conc: 0,4 mg/ml 24 horas (SF, PVC, vidrio, polietileno) TA conc: 0,4 g/ml.	- Perfusión IV intermitente: administrar durante 30-60 min, diluido en SF o G5% a una concentración máxima de 0,4 mg/ml. Cuando el volumen de líquido a infundir es importante, el tiempo de administración se puede alargar.	Tumor testicular de cel. germinales, Cáncer microcítico y no microcítico. LMA. Sarcoma de Ewing. Rabdomiosarcoma. Neuroblastoma. Tumor de Wilms. Carcinoma de mama, ovario, esófago, estómago, vejiga. Dosis: ver ficha. Toxicidad cardiovascular: vigilar hipotensión.
FLOXURIDINA Vial liofilizado 500 mg. FUDR®. No comercializado en España. Roche. Conservar en F.	Reconstituir con 5 ml de API. Concentración: 100 mg/ml. Estable: 2 semanas en F.	Compatible SF y G5%. Estable: 14 días (TA; vidrio, PVC, PP; conc: 5-10 mg/ml).	-Infusión intraarterial continua. -Infusión intravenosa continua o circadiana. -Inyección intravenosa. -Inyección intraventricular.	Adenocarcinoma digestivo metastásico de hígado. Dosis: 4-6 mg/m ² / día en perfusión continua intraarterial durante 14 días, descansando otras 2 semanas

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
FLUDARABINA Vial liof. 50 mg. BENEFLUR®. Schering España. Conservar en F.	Reconstituir con 2 ml de API. Concentración: 25 mg/ml. Estabilidad: 16 días a TA sin proteger de la luz (fluorescente).	Compatible SF y G5%. Estable: 16 días (TA; conc: 5-1 mg/ml). Compatible con SF, G5% y GS.	-Inyección IV. -Infusión IV corta, 30 min. -Infusión IV continua. -Precauciones en la administración: Administrar la dosis en infusión IV de 30 minutos con soluciones de concentración inferior a 10 mg/ml.	Leucemia Linfocítica C. Dosis: Monoterapia y politerapia 25 mg/m ² /día, durante 5 días, cada 28 días. Toxicidad neurológica (grave) y hematológica (frecuente).
5. FLUOROURACILO VIAL 250 mg/5 ml FLUOROURACILO®. ICN. Ferrer Farma. FLUOROURACILO POMADA 50 mg/g. EFUDIX®. Roche. Conservar a TA, PL.	La aparición de coloración suave no afecta su estabilidad. La aparición de color amarillo oscuro o marrón indica descomposición. Si se almacena durante periodos prolongados a temperatura inferior a 15°C puede aparecer precipitado que se redisuelve calentando a 60°C y agitando vigorosamente.	Estabilidad max: 8 semanas: vidrio, PVC, TA y conc: 1,5 mg/ml.	-Perfusión intraarterial. -Inyección intralesional. -Enjuagues bucales. -Inyección intravenosa. -Perfusión intravenosa corta. -Perfusión intravenosa continua.	Indicación y dosis: ver ficha. Toxicidad cardíaca: isquemia miocárdica (limitante de dosis). No es frecuente alopecia, pero aparece hiperpigmentación. Tener precaución en pacientes desnutridos. No usar vacunas a la vez.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
GEMCITABINA Vial liofilizado 200 mg, 1g. GEMZAR® Lilly Conservar a TA	Reconstituir 200 mg con 5 ml SF Reconstituir 1g con 25 ml API. Concentración: 38 mg/ml (desplazamiento de volumen 0,26 ml-vial 200 mg-; 1, 3ml -vial 1g). Estable: 35 días a TA. No refrigerar: precipitado irreversible.	Compatible con SF y G5%. Estabilidad: 35 días (PVC, TA; conc: 0,1-10 mg/ml).	-Perfusión IV corta en 30 min. (menos de 60 min.). Precauciones en la administración: Debe administrarse en infusiones de menos de 60 minutos de duración, generalmente en 30 minutos.	Cáncer de páncreas, Cáncer de pulmón no microcítico avanzado. Dosis: páncreas (1.000 mg/m ² /día cada 7 días), pulmón (800-1250 mg/m ² días 1 y 8, cada 3 semanas), Controles hematológicos, hepáticos y renales.
GEMTUZUMAB Vial con 5mg de gemtuzumab como polvo blanco liofilizado. MYLOTARG® . Wyeth F y PL	Reconstituir con 5ml de API. Concentración final 1 mg/ml. Previa a la reconstitución, dejar que el vial alcance la TA. Estabilidad 8h en F y PL.	Compatible con SF. USO INMEDIATO.	-Perfusión IV de 2h. Diluir en 100 ml de SF. La solución se administrará, pasándola por un filtro de 1.20 micras con baja adherencia por proteínas. Premedicación: paracetamol + difenhidramina.	Leucemia mieloide crónica con expresión CD33. Dosis: 9 mg/m ² IV cada 2 semanas. Se administran 2 ciclos. Riesgo de hemorragias.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
IDARRUBICINA Vial: liofilizado rojo-anaranjado con 5 y 10 mg. Contiene 100 mg de lactosa. ZAVEDOS® . Kenfarma. Conservar a TA y PL.	Reconstituir con los viales de 5 y 10 mg de Zavedos® con 5 y 10 ml de API respectivamente. Conc final: 1mg/ml. Estabilidad: 3 días a TA y PL, y 7 días en F y PL.	Compatible con SF, G5%, GS y RL. Estabilidad max: 4 semanas: en SF, TA ó F, PL a una concentración de: 0,1 mg/ml.	-Inyección IV: una vez reconstituido con API administrar lentamente en 10-15 min. -Perfusión IV intermitente: diluir en 50 ml SF o G5% (concentración máxima 1mg/ml) y administrar en 15-30 min. No recomendado en niños. -No administrar NUNCA subcutánea, intramuscular.	Indicación y dosis: ver ficha. Toxicidad hematológica limitante de dosis: mielosupresión grave. Toxicidad cardiovascular. Se recomienda hidratación 2 l/día y alopurinol previo para prevenir hiperuricemia.
IFOSFAMIDA Vial: polvo con 1g de ifosfamida. 2 ampollas de 25 ml de API. TRONOXAL® , Prasfarma. S.A. Conservar a TA. Por encima de 30°C. La ifosfamida licua.	Reconstituir con 50 ml de API. Conc: 20 mg/ml. -7 días a TA. -6 semanas en F.	Estable en G, GS y S y RL. Conc: 0,6-16 mg/ml. -7 días a TA. -6 semanas en F.	-Perfusión IV intermitente en 30-120 minutos. -Perfusión IV continua en 1-5 días.	Indicación y dosis: ver ficha Es recomendable beber mucho (2 l/día). Toxicidad hematológica: dosis limitante. Toxicidad renal grave: cistitis hemorrágica. Necrosis tubular aguda.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
INTERFERÓN ALFA 2A Vial de 3, 4,5 mill UI/0,5ml. Vial 18 MILL UI/3 ml. ROFERON A®. Roche Farma. Conservar en F	No procede.	No procede.	-Vía SC preferente con la pauta: días 1-3,3 MUI/día; días 4-6,9 MUI/día; días 7-9,18 MUI/día; días 10-84, 36 MUI/día.	Tricoleucemia, Sarcoma de Kaposi, Leucemia Mieloide Crónica. Dosis: ver ficha. Contraindicado en pac. con enf autoinmune, trastornos depresivos.
INTERFERÓN ALFA 2B Vial 3, 5, 10,18 mill UI/0,5 ml. Pluma 30,60 mill UI/1,2 ml. INTRONA®. Schering Plough. Conservar en F y PL.	No procede.	No procede.	-Inyección SC. -Inyección IM. -Infusión IV corta (15-30 min).	Tricoleucemia, Sarcoma de Kaposi, Leucemia Mieloide Crónica. Dosis: ver ficha. Contraindicado en pac. con enf autoinmune, trastornos depresivos.
IRINOTECAN Vial solución: 40 mg/2 ml. 100 mg/5 ml. CAMPTO® Aventis. Conservar a TA y PL.	No procede.	Compatible con SF y G5%. Estabilidad max: 4 días (PVC, vidrio), F, PL. conc: 0,12-1 mg/ml.	-Perfusión IV intermitente: diluir en 250 ml SF o G5% y administrar en 30-90 min. (conc final 0,12-1,1 mg/ml) -No administrar en bolus ni en un tiempo de perfusión inferior a los 30 minutos.	Cáncer colorrectal metastásico (2ª línea) tras fracaso a 5FU.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
MECLORETAMINA Vial: polvo con 10 mg de clorhidrato de mecloretamina + 90 mg de NaCl MUSTARGEN® . Merck Sharp & Dohme. Ampolla A: 10 mg de clorhidrato de mecloretamina en 2 ml. Ampolla B: 10 ml de SF. CARYOLYSINE® . Delagrange. No comercializado en España. Conservar a TA y PL.	Reconstituir 10 mg con 10 ml de API o SF. Concentración resultante. 1 mg/ml. USO INMEDIATO (en los 15 min. posteriores a su preparación).	Compatible con SF y G5%. USO INMEDIATO.	-IV directa: directa. -Perfusión intermitente o continua: no utilizar, inestable. -Intramuscular, subcutánea: no utilizar, vesicante. -Intraperitoneal, intrapleural, intrapericárdica: directamente o en 100 ml de NaCl 0,9%. Es un fármaco vesicante, evitar el contacto con piel y mucosas. En caso de derrame, neutralizar con una solución acuosa a volúmenes iguales de tiosulfato sódico 5% y bicarbonato sódico 5% durante 45 minutos.	Enf Hodgkin (politerapia). Micosis fungoide, derrame pericárdico, pleural (monoterapia). Dosis: ver ficha. Toxicidad hematológica (no dosis limitante). Toxicidad renal: hiperuricemia.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
METOTREXATO Vial 50 mg/2 ml. Vial 500 mg/20 ml. Vial 1.000 mg/40 ml. Cyanamid Farma (METOTREXATO®), Prasfarma (EMTHEXATE®), Almirall- Prodesfarma, Chiesi, Pharmacia. Vial liof 50 mg, Vial 5.000 mg/200 ml. Wyeth. Conservar a TA (<30°C) y PL.	Vial liofilizado: Reconstituir 50 mg con 10 ml API (vía IV), 2-5 ml API (vía IM). Vial liofilizado: Concentración resultante: 5 mg/ml (vía IV), 10-25 mg/ml (vía IM). Estabilidad: 15 días en F, 7 días a TA y PL.	Compatible con SF, G5% y Bicarbonato sódico 0,05 M. Estabilidad max: 112 días (PVC, vidrio, SF), F, 1,25-12,5 mg/ml. -30 días (PVC, SF, G5%, F, PL). conc: 0,225-24 mg/ml.	-Inyección IV en 1-3 min. Para dosis bajas (25-40 mg/m ² /semana). -Perfusión IV en 3-8 horas. Monitorizarse los niveles séricos hasta valores de 10 ⁽⁻⁸⁾ M y la excreción renal (flujo urinario > 100 ml/h antes de iniciar perfusión MTX). Iniciar rescate con ác. folínico 12-24 horas postperfusión, a dosis de 1 g mg/m ² IV cada 6 horas. -Vía intratecal: 1-5 mg/ml en SF, RL, Solución Elliot, en cualquier caso sin conservantes.	Indicaciones y dosis: ver ficha. Se recomienda la hidratación (mayor o igual a 3 l/m ² /24 horas) y la alcalinización de la orina (pH>7,5) para evitar precipitación de cristales de metotrexato en los túbulos renales. Extravasación: irritante; evitar contacto con piel y mucosas.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
MITOMICINA Vial: contiene 2 mg en 2 ml de solución. Vial liofilizado azul con 2 mg/48 mg ClNa. Vial liofilizado azul con 10 mg/240 mg ClNa. MITOMYCINC®. Inibsa. Conservar a TA.	Reconstituir 2 mg con 5 ml de agua para inyección (API). Reconstituir 10 mg con 10 ml de API. Conc final: (2 mg): 0,4 mg/ml; (10 mg): 1 mg/ml. Estabilidad: 0,5-1 mg/ml 7 días a TA y 14 días en F.	Compatible con SF y G5% y API. Estabilidad hasta 5 días. (ver ficha). Dilución en API. Estabilidad: 7 días (PVC, vidrio), TA, PL, conc: 0,6-1 mg/ml.	-Inyección IV; administrar en 1-5 min, disuelto en 10-15 ml de ClNa 0,9%, monitorizando al paciente por riesgo de extravasación. -Perfusión IV intermitente: diluir en 50-100 ml de ClNa 0,9% y administrar en 20-30 min. Vía intraarterial. -Irrigación vesical, intraperitoneal, intrapleural.	Carcinoma de colon, vejiga, Adenocarcinoma de estómago y páncreas. Dosis: ver ficha. Contraindicación: IR, pacientes tratados con antraciclina (altas dosis). Toxicidad hematológica grave. Cardiotoxicidad. Antídoto extravasación DMSO.
MITOXANTRONE Vial conteniendo una solución inyectable de color azul oscuro, con 20 mg de Mitoxantrona en 10 ml. Solución isotónica. pH: 2,5-6. Concentración 2 mg/ml NOVANTRONE®. Wyeth. Conservar a TA (15-30°C) y PL.	No procede. La refrigeración puede causar precipitación que se redissuelve al calentar a TA. Los viales sin diluir pueden utilizarse en multidosis durante 7 días a TA (15-25°C) o hasta 14 días conservado en nevera.	Compatible con SF y G5%. Estabilidad max: 28 días (PP, SF), TA, conc: 0,2 mg/ml. Otras estabilidades: 48h (PVC, SF, G5%) TA. conc: 0,02-0,5 mg/ml.	-Inyección IV: no recomendado el bolus. El vial debe diluirse en 50 ml de SF o G5% y administrarse como mínimo en 3-5 minutos. -Perfusión IV intermitente: diluir el vial en 50-250 ml de SF o G5% y administrarse en 15-60 minutos. -Perfusión IV continua: diluir a una concentración de 0,02-0,5 mg/ml en SF o G5%. Es muy irritante.	Carcinoma de mama metastásico. Leucemia aguda no linfoblástica. LNH; LH. Cardiotoxicidad: vigilar pacientes con dosis > 80-100 mg/m ² o radioterapia torácica. Riesgo de desarrollo de síndrome mielodisplásicos.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
MITRAMICINA Vial liofilizado con 2,5 mg de mitramicina. MITHRACIN. Miles USA. No comercializado en España. Conservar en F y PL. A TA (<25°) es estable hasta 3 meses.	Reconstituir con 4,9 ml de API. Conc final: 0,5 mg/ml. Estable: 24 horas a TA y 48 horas en F.	Compatible con G5%. Estable: 24 horas (vidrio, PVC), TA, conc: 23,8 mcg/ml.	-Perfusión IV: diluir en 1000 ml de G5% y administrar en 4-6 horas (200 ml/h). -Inyección IV rápida no recomendada por mayor incidencia y severidad de efectos adversos.	Enfermedad Paget. Hipercalcemia 2ª a neoplasias refractaria. Carcinoma testicular. Toxicidad renal con proteinuria. Trombocitopenia.
OXALIPLATINO Vial liofilizado blanco con 50,100 mg. ELOXATIN®. Sanofi Synthelabo. Conservar a TA y PL.	-Vial de 50 mg: Reconstituir con: 10 ml de API, G5%. -Vial de 100 mg: Reconstituir con: 20 ml de API, G5%. Conc final: 5 mg/ml. Estable: 48h en F o a TA.	Compatible con G5%. USO INMEDIATO.	-Perfusión IV: 2-6 h, diluido en 250-500 ml de G5%. -Perfusión continua. -Perfusión cronomodulada: continua de 10:00h a 22:00h, con un pico a las 16:00 h.	Cáncer colorrectal metastático (1ª línea). Dosis max: Entre 800-1600 mg/m². Reducir dosis si toxicidad neurológica (parestiasias).
PACLITAXEL Vial de 17 ml con una conc de 6 mg/ml: 100 mg Vial de 5 ml con una conc de 6 mg/ml: 30 mg. TAXOL®. Bristol-Myers-Squibb. Conservar a TA y PL.	Vienen reconstituidos a una concentración de 6 mg/ml. El excipiente lleva etanol. Estabilidad: 28 días a TA.	Compatible con SF y G5%. Estable: 27 horas (No PVC) TA, conc: 0,3-1,2 mg/ml.	-Perfusión IV intermitente: Perfusión de 3h. -Perfusión IV continua: Perfusión 24h. -Intraperitoneal: 175 mg/m² en 1-2 L. No recomendado.	Cáncer de mama, cáncer de pulmón no microcítico y cáncer de ovario. Contraindicado en pac. con hepatopatía, epilepsia, alcoholismo y daños cerebrales. Dosis: 135-250mg/m² en 3 h. Cada 21 días. Toxicidad hema y derma.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
PENTOSTATINA Vial liofilizado con 10 mg. Contiene 50 mg manitol, hidróxido sódico o ácido clorhídrico como excipiente. NIPENT®. Wyeth. Conservar en F y PL.	Reconstituir los viales de 10 mg de con 5 ml de API o SF. Conc final: 2 mg/ml. Estabilidad: 72 horas a TA reconstituido con SF.	Es menos estable en medio ácido. Compatible con SF y G5% y RL. Estable entre 48 (TA) y 96 (F), horas, Conc = 0,02mg/ml.	-Inyección IV: lenta en 3-5 min, -Perfusión intermitente: en 25-50 ml de SF en 15-30 min. La concentración de la solución diluida debe resultar entre 0,05 mg/ml -2 mg/ml.	Tricoleucemia: Vía IV: Monoterapia: 4 mg/m ² cada 2 semanas. Prehidratación L l/día
PEGASPARGASA Vial: solución con 3.750 UI de act. de asparaginasa en 5ml. ONCASPAR®. Enzon. No comerc. en España. Conservar en F. Puede permanecer 48 horas a TA.	No procede.	Estabilidad de las soluciones diluidas: 48h a TA en 100 ml de SF o G5%.	-IM: No deben administrarse más de 2 ml en el mismo lugar. -Infusión IV: en 100 ml de SF o G5%. Administrar en 1-2 h. Vigilar al paciente hasta 1h post infusión: riesgo de reacción hipersensibilidad.	Leucemia linfoblástica aguda. Dosis adultos: 2000 -2500 UI/m ² /día, por vía IM o IV, una dosis cada 14 días. Toxicidad hematológica: coagulopatías. Contraindicado diabetes, riesgo sangrado, IH.
RALTITREXED VIAL LIOF. 2 mg. TOMUDEX®. Astra Zeneca. Conservar a TA y PL.	Reconstituir con 4 ml API. Concentración resultante: 0,5 mg/ml. Estabilidad: 24 horas en F.	Compatible con SF y G5%. USO INMEDIATO.	Infusión IV corta (15-30 min) Diluir la dosis en 50-250 ml de SF o G5%. Precauciones en la administración PL la preparación del fármaco.	Cáncer colorrectal avanzado. Dosis: 3 mg/m ² cada 3 semanas. Factores limitantes de dosis: astenia, anorexia.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
RITUXIMAB Vial con 500 mg/50ml de rituximab. Vial con 100 mg/10 ml de rituximab. MABTHERA®. Roche Conservar en F.	No procede.	Compatible con SF y G5%. Estabilidad máx: 24 horas: (vidrio, SF, G5%), TA, F, PL. conc: 1-4mg/ml.	-Perfusión IV continua. Diluir en 500 ml SF y administrar en 3-8h. Iniciar la perfusión a un ritmo de 50 mg/h. Posteriormente incrementar el ritmo cada 30 minutos hasta alcanzar 400 mg/h, con incrementos de 50 mg/h. -Intravesical: En investigación. -IV directa, intermitente: evitar por posible reacción de hipersensibilidad.	Linfoma No Hodgkin de células B de bajo grado (CD20+). Dosis hab: 375 mg/m ² /día, cada semana, hasta 4 dosis. Contraindicado en pac. con problemas cardio-respiratorios.
TENIPÓSIDO Ampolla conteniendo una solución inyectable de 50 mg de tenipósido en 5 ml. Excipientes: N-dimetilacetamida, aceite de ricino, alcohol bencílico, ácido málico y etanol absoluto. VUMON®. Bristol-Myers-Squibb. Conservar a TA y PL.	No procede.	Compatible con SF y G5%. Estabilidad max: 24 horas: (vidrio, SF, G5%), TA, conc: 0,1-0,5 mg/ml. Otras concentraciones: 4 h (PVC, vidrio, SF, G5%) TA. conc: 1 mg/ml.	-Perfusión IV intermitente: administrar en un tiempo de al menos 45-60 min. Diluido en SF o G5% a una concentración máxima de 1 mg/m.	Leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica. Tumores craneales. Neuroblastoma, Tumores vesicales, Cáncer de pulmón. LH y LNH. Dosis hab: 250 mg/m ² cada semana, 4-8 semanas.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
TIOTEPA Ampollas de 1 ml con 10 mg de tiotepa (10 mg/ml). ONCO TIOTEPA®. Prasfarma. Conservar en lugar fresco y PL.	No procede.	Compatible con SF y G5%. Estabilidad max: 14 días: (PVC, G5%), F, PL, conc: 5 mg/ml.	-IV directa. -Perfusión continua: durante 4-5 días. -Instilación intravesical: 60 mg en 30-60 ml de SF. ¡Cuidado con la aplasia medular que puede ser fatal!	Cáncer de mama, ovario, afectación intracavitaria metastásica. Dosis hab: 12 mg/m ² cada 3 semanas en combinación. Toxicidad hematológica dosis limitante.
TOPOTECAN Vial liofilizado 4 mg. Excipientes: manitol, ácido tartárico, ácido clorhídrico e hidróxido sódico. HYCAMTIN®. GSK Conservar a TA y PL.	Reconstituir con 4 ml de API. Conc final: 1 mg/ml. Estabilidad: 12 horas a TA y 24 horas en F.	Compatible con SF y G5%. Estable entre 17 y 28 días. Estabilidad max: 28 días: (PVC, elastómeros), TA y PL, F y PL, conc: 0,01-0,05 mg/ml.	-Perfusión IV intermitente: diluir en 50-250 ml SF o G5% y administrar en 15-30 min. (concentración final 0,025- 0,05 mg/ml). -Administración oral en investigación.	Inhibidor topoisomerasa I. Cáncer de ovario (Est III-IV). Dosis hab: 1,5 mg/m ² /día, 5 días consecutivos, cada 21 días. Toxicidad hematológica dosis limitante: plaquetopenia.
TRASTUZUMAB Vial: polvo blanco a amarillo pálido liofilizado con 150 mg de trastuzumab. HERCEPTIN®. Roche. Conservar en F.	Vial de 150: Reconstituir con 7.2 ml API (V final: 7,4 ml). Vial de 440 mg: Reconstituir con 20 ml. Estabilidad: 48 h en F.	Compatible con SF. Estabilidad: 24 horas.	-Perfusión IV intermitente: Diluir en 250 ml de SF. Administrar primera dosis en 90 min, dosis posteriores pueden administrarse en 30min.	Cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2. Dosis: 2 mg/kg/día/ semanal. No ajustar dosis en IR o IH.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
VALRUBICINA Vial: contiene 200 mg/ 5 ml. VALSTAR® . Medicamento extranjero. Anthra Pharmaceuticals. Conservar en F.	No procede.	Compatible con SF. Estabilidad max: 12 h (PP, vidrio), TA, conc: 1-2 mg/ml.	-Instilación intravesical: después de atemperarlos, diluir 4 viales (20 ml) hasta un volumen total de 75 ml. (diluir en 55 ml de SF)	Cáncer vesical. Dosis: 800 mg cada semana (durante 6 semanas). Citoscopia y biopsia cada 3 meses.
VINBLASTINA Vial conteniendo polvo liofilizado con 10 mg de sulfato de vinblastina. VINBLASTINA® . Lilly. Conservar en F y PL.	Reconstituir con 10 ml de SF. Concentración 1 mg/ml. Estabilidad de 28 días, en F2 8°C y PL.	Compatible con SF y G5%. Estabilidad max: 30 días (PP), TA, PL, conc: 1 mg /ml.	-Inyección IV: concentración de 1 mg/ml y administrar en 1 minuto. -Perfusión IV: diluida en 50-100 ml SF o G5% y administrada en 15 minutos.	Enf. Hodgkin generalizada. Cáncer renal. Linfoma linfocítico. Linfoma histiocítico. Carcinoma testicular avanzado. Sarcoma de Kaposi. Dosis hab: 4-18 mg/m ² cada semana. Dosis max: 18,5 mg/día (adultos), 12 mg/día (niños). Neutropenia.

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
<p>VINCRISTINA Vial liofilizado con 1 mg de sulfato de vincristina más vial con 10 ml de diluyente (SF y alcohol bencílico 0,9%). VINCRISUL®: 1 mg/10 ml. Lilly. Vial con solución inyectable conteniendo 1 mg/ml de sulfato de vincristina. VINCRISTINA® 1 mg, 2 mg, 5 mg. Pharmacia & Upjohn. Sin conservantes. Conservar en F y PL.</p>	<p>Vincrisul®: Reconstituir con 10 ml de disolvente o SF. Concentración 0,1 mg/ml. -14 días, en F 2-8° C y PL, cuando se haya diluido con soluciones que contengan conservantes. Vincristina®: no procede.</p>	<p>Compatible con SF y G5%. Estabilidad máx: 7 días (SF, G5%, PVC), F y PL, conc: 0,02 mg/ml.</p>	<p>-Inyección IV: concentración 1 mg/ml y administrar en 1-2 minutos. -Perfusión IV: diluir en 50 ml SF o G5% y administrar en 15 ó 20 minutos.</p>	<p>Dosis max: 2mg/día. Dosis hab: 1-2 mg/m²/d. Leucemia aguda linfoblástica. LMC (crisis blástica). Enf. Hodgkin, LNH, Neuroblastoma, Sarcoma de Ewing, Tumor de Wilms, Rabdomiosarcoma, Carcinoma de mama, Melanoma maligno.</p>
<p>VINDESINA Vial: polvo para solución inyectable conteniendo 5 mg de sulfato de vindesina. VINDESINA®. Lilly. Conservar en F y PL.</p>	<p>Reconstituir con 5ml de API, SF o G5%. Concentración 1 mg/ml. Estabilidad 30 días en F y PL.</p>	<p>Compatible con SF y G5%. Estabilidad max: 21 días (PP, vidrio), TA, PL, conc: 0,02 mg/ml. Otras estabilidades: 15 días (SF, G5%, PVC, Vidrio) F. 24 h (SF, G5%, PVC, Vidrio) TA. conc: 0,1 mg/ml.</p>	<p>-Inyección IV: concentración de 1 mg/ml y administrar en 1-3 minutos. -Perfusión IV intermitente: diluida en 50 ml SF o G5% y administrada en 15 minutos. -Perfusión IV continua: diluir en un volumen hasta 500 ml con G5% o SF.</p>	<p>Cáncer de mama y de pulmón no microcítico. LNH, LMC, LLA. Dosis max: 4 mg/m² semana. Dosis hab: 1,2 mg/m²/día, durante 5 días (c 21 días). Granulocitopenia.</p>

Principio activo	Reconstitución Estabilidad	Dilución Estabilidad	Administración	Observaciones de interés
VINOELBINA Vial de 10 mg, 50 mg. -Concentración 10 mg/ml. Sin conservantes. NAVELBINE®. Pierre Fabre. Conservar en F y PL.	Reconstituir en API para conseguir una concentración de 10 mg/ml. Vial 10 mg + 1 ml de API. Vial 50 mg +5 ml de API.	Compatible con SF y G5%. Estabilidad max: 30 días (SF, G5%, PVC, vidrio); TA, PL, conc: 0,1-1 mg/ml. Otras estabilidades: 24h (SF, G5%, PVC, vidrio) TA. conc: 0,5-2 mg/ml. 3 días (SF, G5%, PVC, vidrio) F, PL. conc: 0,5 mg/ml. 24h (SF, G5%, PP)TA conc: 0,5 mg/ml.	-Inyección IV: Se recomienda una concentración de 1,5-3 mg/ml y administrar durante 10 min. -Perfusión IV intermitente: Se recomienda una concentración de 0,5-2 mg/ml que deberán ser perfundidos en un periodo de 15-20 min.	Cáncer pulmón no microcítico en monoterapia (30 mg/m ² c 7 días) o combinación (20 mg/m ² cada 7 días). Cáncer de mama (30 mg/m ² cada 7 días). Granulocitopenia.

Abreviaturas: API: Agua para inyección - DMSO: Dimetilsulfóxido - F: Frigorífico - G5%: Solución glucosada 5% - GS: Glucosalina - IH: Insufic. Hepática -IR: Insuficiencia Renal - LH: Linfoma Hodgkin - LNH: Linfoma No Hodgkin - PL: Proteger de la luz - REGF: Receptor del factor de crecimiento epidermoide -SF: Solución fisiológica, NaCl 0,9% - TA: Temperatura Ambiente.

1.- Especialidades que contiene Asparaginasa: (Origen: E. coli) KIDROLASE®. Rhône-Poulenc. No comercializado en España. ELSPAR®. Merck. No comercializado en España. Vial: polvo liofilizado con 10.000 UI de actividad de asparaginasa (Origen: Erwinia) ERWINASE®. Ipsen Ltd. No comercializado en España.

2.- Especialidades que contienen carboplatino: CARBOPLATINO FERRER FARMA®. Ferrer Farma. CARBOPLATINO PHARMACIA®. Pharmacia Upjohn. ERCAR®. Prodesfarma NEALORIN®. Prasfarma. PARAPLATIN BRISTOL MYERS®. Bristol Myers. PLATINWAS®. Chiesi Wasserman.

3.- Especialidades que contienen cisplatino: **Concentración:** 1 mg/ml Vial: solución con 10 mg de cisplatino/10 ml CISPLATINO PHARMACIA® Pharmacia Upjohn. CISPLATINO FERRER FARMA®. Ferrer Farma CISPLATINO FUNK®. Laboratorio Prasfarma Vial: solución con 50 mg de cisplatino en 50 ml, CISPLATINO PHARMACIA®. Laboratorio Pharmacia Upjohn **Concentración:** 0,5 mg/ml. Vial: solución con 25 mg de cisplatino en 50 ml CISPLATINO FERRER FARMA®. Ferrer Farma Vial: solución con 50 mg de cisplatino en 100 ml. CISPLATINO FERRER FARMA®. Laboratorio Ferrer Farma, CISPLATINO FUNK®. Laboratorio Prasfarma.

4.- Especialidades con ETOPOSÍDO: VEPESID®. Bristol-Myers-Squibb. PEG.LASTED Almirall Prodesfarma. EPOSIN®. Tedec-Meiji Farma.

5.- Especialidades con VINCRISTINA: VINCRISUL: Vial: polvo liofilizado con 1 mg de sulfato de vincristina. Vial con 10 ml de diluyente (SF y alcohol bencílico 0,9%). VINCRISTINA: Vial: solución inyectable conteniendo 1 mg/ml de sulfato de vincristina.

Cuadro resumen formas farmacéuticas orales

Principio activo	Almacenamiento	Administración	Seguimiento
ALTRETAMINA cápsulas de 50 mg. HEXALEN®. Medicamento extranjero.	Almacenar en lugar fresco y seco.	Es un agente irritante, evitar contacto con piel y mucosas. Debe repartirse la dosis diaria en cuatro tomas, preferentemente después de las principales comidas y antes de acostarse.	Durante los primeros días de tratamiento pueden producirse náuseas, vómitos o pérdida del apetito.
BUSULFAN Comprimidos de 2 mg. BUSULFAN®. GSK.	Conservar los comprimidos a TA y PL.	Normalmente es bien tolerado por vía oral y no requiere ninguna precaución especial.	Pueden aparecer náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, oscurecimiento de la piel.
CAPECITABINA Comprimidos 150 mg, 500 mg. XELODA®. Roche.	Conservar a TA (inferior a 30°C).	Es necesario tomar abundante cantidad de líquidos durante el tratamiento. Administrar con agua dentro de los 30 min. siguientes a una comida.	Este medicamento puede producir irritación de encías, realice el cepillado de dientes de forma suave. Comuníquese la aparición de síntomas de infección (fiebre, escalofríos, dolor de garganta), alergia o sangrado inusual, más de 4 deposiciones diarreicas al día, aparición de dolor, enrojecimiento o aparición de ampollas en palmas de manos y pies.

Principio activo	Almacenamiento	Administración	Seguimiento
CLORAMBUCILO Comprimidos de 2 y 5 mg LEUKERAN [®] . GSK.	Conservar a TA y PL.	Es preferible tomar el medicamento con abundante agua 30 ó 60 minutos antes de las comidas. Si el medicamento se toma siguiendo pautas discontinuas es preferible tomarlo al acostarse para minimizar la aparición de náuseas y vómitos.	Comuniqué la aparición de fiebre, tos, dificultad para respirar, hemorragias, hematomas, pequeñas manchas rojas en la piel o retraso de la menstruación...
ESTRAMUSTINA Cápsulas: 140 mg de estramustina fosfato disódico. ESTRACYT [®] . Pharmacia Spain.	Conservar a TA y PL.	Tomar las cápsulas con un vaso de agua una hora antes o dos después de las comidas. Evitar la administración conjunta con leche y derivados lácteos.	Puede producir náuseas y vómitos, ginecomastia y pérdida de interés por el sexo. Puede provocar esterilidad. Comuniqué a su médico si aparece asma, epilepsia, sangrado, trombosis, problemas cardíacos, diabetes, hepatitis y úlcera de estómago.
ETOPÓSIDO -Cápsulas de gelatina de 50 y 100 mg de etopósido.	TA, PL	Tomar con el estómago vacío. En el caso de problema de deglución se debe pinchar la cápsula y tomar con agua o zumo.	
HIDROXIUREA Cápsulas: 500 mg. HYDREA. Bristol-Myers-Squibb.	Conservar a TA.	Tomar preferentemente con el estómago vacío (1 hora antes o 2 horas después de la comida). Se recomienda hidratación oral adecuada (mínimo 2 l/día) para evitar la nefropatía por ácido úrico.	Comuniqué la presencia de signos de infección (fiebre, escalofríos, dolor en el pecho, tos, dolor o escozor al orinar, rojeces o hematomas en cualquier parte de su cuerpo) o sangrado no habitual (esputo, orina, piel).

Principio activo	Almacenamiento	Administración	Seguimiento
IDARRUBICINA Cápsulas 5,10 y 25 mg ZAVEDOS. Kenfarma.	Conservar a TA.	Puede administrarse con el estómago vacío o tras una comida ligera.	Cada ciclo hemograma. Control periódico de ácido úrico, función hepática y cardíaca.
IMATINIB Cápsulas: 100 mg. GLIVEC. Novartis.	Conservar a TA.	Una vez al día con agua y comida.	Leucemia Mieloide Crónica (Filadelfia positivo). Dosis: 400 mg/día.
LOMUSTINA Cápsulas de 40 mg. BELUSTINE®. Medicamento extranjero comercializado en Francia.	Almacenar en lugar fresco y seco, PL.	Es necesario administrar las cápsulas a la hora de acostarse con el estómago vacío. Si el paciente vomita tras 30-40 minutos no repetir la dosis. Las cápsulas no deben ser abiertas. El polvo que contienen es irritante en contacto con las mucosas y la piel.	Es necesario hacer un seguimiento analítico con recuento de leucocitos y plaquetas (después de la primera dosis y antes de cada repetición de dosis), también es necesario hacer controles periódicos de la función hepática.
MERCAPTOPURINA comp. 50 mg. MERCAPTOPURINA. WELLCOME®. GSK.	Conservar a TA.	Tomar preferentemente con el estómago vacío, una hora antes o dos horas después de las comidas. Para prevenir la nefropatía por ácido úrico se recomienda una hidratación oral adecuada (mínimo 2 l/día).	Precaución en pacientes con lesión de la médula ósea. Este medicamento puede producir depresión medular, suspender el tratamiento en caso de leucopenia o trombocitopenia y reiniciar si a los 2-3 días los recuentos se estabilizan o mejoran. En caso de tratamiento previo con fármacos mielosupresores o con radioterapia. Calor facial.

Principio activo	Almacenamiento	Administración	Seguimiento
METOTREXATO Comprimidos 2,5 mg. Wyeth	Conservar a TA	Por vía oral debe tomarse separado de las comidas (1h antes o 2h después).	
PROCARBACIN Cápsulas de 50 mg. NATULAN®. Sigma Tau.	Mantener en lugar fresco y seco. PL.	Tomar con abundante cantidad de agua.	Los alimentos ricos en tiramina pueden provocar crisis hipertensivas si se toman junto a este medicamento ya que la procarbazina tiene propiedades parecidas a los IMAO. Con el alcohol puede aparecer rubor y calor facial. Los depresores del SNC tienen un efecto aditivo pudiendo aumentar la toxicidad de procarbazina.
TEGAFUR TEGAFUR/URACILO SOBRES 100/224 mg. UFT®. Bristol Myers TEGAFUR CAPSULAS 400 mg. UTEFOS®. Prodesfarma.	Conservar a TA.	Ingerir abundante cantidad de líquidos durante el tratamiento.	Realizar frecuentemente controles hematológicos, y de función hepática y renal. Examinar la mucosa bucal para controlar la aparición de mucositis.

Principio activo	Almacenamiento	Administración	Seguimiento
TEMOZOLOMIDA Cápsulas duras de 5, 20, 100 y 250 mg. TEMODAL Schering-Plough S.A.	Mantener a TA y PL.	Administrar en ayunas; tragar las cápsulas enteras con un vaso de agua, no abrirlas ni masticarlas; el polvo de las cápsulas es irritante, evitar el contacto con piel y mucosas.	Dosis hab: (adulto) 150-200 mg/m ² /día VO durante 5 días cada 28 días. Toxicidad: Hematológicos: neutropenia y trombocitopenia, con recuperación rápida y no acumulativa. Alérgicos/Dermatológicos: rash (6%), alopecia.
TIOGUANINA Comprimidos 40 mg. TIOGUANINA®. GSK.	Conservar a TA.	Mantener una ingesta suficiente de agua o alcalinizar la orina.	Leucemia mieloblástica aguda. Dosificación: INDUCCIÓN: 100 mg/m ² /12 horas VO los días 1-5 (en combinación). MANTENIMIENTO: 100 mg/m ² /12 horas VO los días 1-5 cada 4 semanas (en combinación).

CUADRO RESUMEN ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS A TEMPERATURA AMBIENTE

NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO	CADENA DE FRÍO	REF
BLEOMICINA ALMIRALL [®] (Bleomicina)	Almirall Prodesfarma	28 DÍAS FUERA DE NEVERA	I
CAELYX [®] (Doxorrubicina liposomal)	Schering Plough	DESECHAR	I
FARMIBLASTINA [®] (Doxorrubicina)	Pharmacia Spain	48 HORAS A T ≥ 25°C	II
FARMORRUBICINA [®] (Epirubicina)	Pharmacia Spain	48 HORAS A T ≥ 25°C	II
HERCEPTIN [®] (Trastuzumab)	Roche	3 DÍAS A T < 50°C	II
INMUCYST BCG INMUNOTERAP [®] (Mycobacterium bovis)	Inibsa	6 MESES A 24°C	
INTRON [®] (Interferón alfa-2b)	Schering Plough	7 DÍAS A T ≥ 25°C	III
KIDROLASE [®] (Asparaginasa)	Aventis Pharma	7 DÍAS A TA	I
LEDERFOLIN [®] (Folinato cálcico)	Cyanamid Ibérica	12 MESES A 25°C	II
LEUKERAN [®] (Clorambucilo)	Wellcome farmacéutica	1 AÑO ENTRE 15-25°C	I
MABTHERA [®] (Rituximab)	Roche	3 DÍAS A T < 30°C	II
MELFALAN WELLCOME [®] (Melfalán)	Wellcome farmacéutica	No es necesario guardar en nevera si se mantiene entre 15-25°C	I
NAVELBINE [®] (Vinorelbina)	Pierre Fabre Ibérica	30 DÍAS A T ≥ 25°C	II
NITROUREAN [®] (Carmustina)	Prasfarma	36 DÍAS A 20°C (pérdida del 3%)	II
PROLEUKIN [®] (Aldesleukina)	Chiron Iberia	24 HORAS A TA	I
ROFERON A [®] (Interferón alfa-2a)	Roche	24-48 HORAS A 25°C	II
VINBLASTINA [®] (Vinblastina)	Lilly	14 DÍAS A 25°-30°C	II
VINCRISUL [®] (Vincristina)	Lilly	2 PERÍODOS DE 48 HORAS A TA	II
ZANOSAR [®] (Estreptozocina)	Pharmacia Upjohn	Sin datos	I

TA: Temperatura ambiente (23°-25°C) • Referencia: I. Información oral del laboratorio. • II. Información escrita del laboratorio. • III. Prospecto.

CADENA DE FRÍO cont. BIBLIOGRAFÍA

1. García Vázquez N, Ruano Encimar M, García López A, Arenós Monzó C, Larrubia O, Jiménez Caballero E. *Estabilidad de medicamentos termolábiles a temperatura ambiente*. Farmacia Hospitalaria 1997; 21(5):283-287.
2. Albero Benavent MJ, García Salom P, Selva Otaolaurruchi J, Cortés P. *Rotura de la cadena de frío: validez de medicamentos termolábiles*. Revista de la OFIL 1998; 8 (2): 20-40.

CUADRO RESUMEN PRESENCIA DE LÁTEX

A) Especialidades farmacéuticas			
Bleomicina 15 mg, liof vial	Bleomicina	NO	1
Caelix [®] 20 mg/10 ml, vial	Doxorrubicina	NO	2
Campto [®] , viales	Irinotecan (CPT-11)	NO	2
Caspofungin MSD [®] , viales	Caspofungina	NO	2
Carboplatino [®] 150 mg/15 ml, vial	Carboplatino	NO	2
Carboplatino [®] 450 mg/45 ml, vial	Carboplatino	NO	2
Cisplatino [®] 100 mg/100 ml, vial	Cisplatino	NO	2
Cisplatino [®] 10 mg/10 ml, vial	Cisplatino	NO	2
Cisplatino [®] 50 mg/50 ml, vial	Cisplatino	NO	2
Citarabina [®] 100 mg, vial	Citarabina	NO	2
Citarabina [®] 500 mg, vial	Citarabina	NO	2
Cymevene [®] 500 mg, vial	Ganciclovir	NO	1
Dacarbacina [®] 100 mg, vial	Dacarbacina (DTIC)	NO	2
Daunoblastina [®] 20 mg, vial	Daunorrubicina	NO	2
Eloxatin [®] 100 mg	Oxaliplatino	NO	2
Eloxatin [®] 50 mg	Oxaliplatino	NO	2
Erwinase [®] 10.000 UI, vial	Asparaginasa	SI (tapón)	2
Farmiblastina [®] 10 mg, vial	Doxorrubicina	NO	2
Farmiblastina [®] 50 mg, vial	Doxorrubicina	NO	2
Farmorubicina [®] 10 mg, vial	Epirubicina	NO	1
Fluorouracilo [®] vial 250 mg	Fluorouracilo	NO	2
Gemzar [®] 1 g, vial	Gemcitabina	SI	1
Gemzar [®] 200 mg, vial	Gemcitabina	SI	1
Genoxal [®] iny 1 g.	Ciclofosfamida	NO	2
Herceptin [®] 150 mg, vial	Trastuzumab	NO	2
Hialuronidasa [®] 150 UI, vial	Hialuronidasa	NO	2
Hycamtin [®] 4mg, vial 5ml	Topotecan	NO	1
Intrón A [®] 10 millones, vial 1 ml	Interferón Alfa 2-b	NO	2
Intrón A [®] 3 millones, vial 0,5 ml	Interferón Alfa 2-b	NO	2
Kidrolase [®] 10.000 UI, vial	Asparaginasa	NO	2

A) Especialidades farmacéuticas (cont.)

Leustatin® 10 ml, vial	Clorambucilo	NO	2
MabThera® 100 mg, vial	Rituximab	NO	2
MabThera® 500 mg, vial	Rituximab	NO	2
Melfalan® iny 50 mg/5 ml vial	Melfalán	NO	2
Metotexato® 500 mg/20 ml, vial	Metotrexato	NO	2
Metotexato® 50 mg/2 ml, vial	Metotrexato	NO	2
Mitomycin C® 10 mg, vial	Mitomicina	SI	1
Mitomycin C® 2 mg, vial	Mitomicina	SI	1
Navelbine® 10 mg, vial	Vinorelbina	NO	2
Navelbine® 50 mg, vial	Vinorelbina	NO	2
Nitrourean® 100 mg + 1 vial	Carmustina (BCNU)	NO	2
Novantrone® 20 mg/10 ml, vial	Mitoxantrona	SI	2
Taxol® 100 mg, vial	Paclitaxel	NO	2
Taxol® 30 mg, vial	Paclitaxel	NO	2
Taxol® 6 mg/ml, vial 5 ml	Paclitaxel	NO	1
Taxotere® 20 mg, vial 0,5 ml	Docetaxel	NO	2
Taxotere® 80 mg, vial 2 ml	Docetaxel	NO	2
Tomudex® 2 mg/5 ml, vial	Raltitrexed	NO	2
Vepesid® V-16 100 mg	Etopósido	NO	2
Vinblastina® 10mg, vial	Vinblastina	NO	2
Vincrisul® 1 mg, vial	Vincristina	NO	2
Vistide® 375 mg/5 ml, vial	Cidofovir	NO	2
Zavedos® 10 mg, vial	Idarubicina	NO	2
Zavedos® 5 mg, vial	Idarubicina	NO	2

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ref. 1.** Salvador A., Sánchez M.T., Abad E., Frutos A., Fernández M., Maestre M. A. *Recomendaciones para el manejo y control de medicamentos inyectables en pacientes alérgicos al látex.* Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Valladolid.
- Ref.2.** Información facilitada por los laboratorios fabricantes y recogida por escrito para su consulta en el Centro de Información del Medicamento. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario J. M. Morales Meseguer de Murcia.

MEDICAMENTOS CITOSTÁTICOS



Edición electrónica. ISBN: 84-689-5619-8



Reservados los derechos de autor a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)

Prohibida la reproducción total o parcial de cualquiera de los contenidos de la obra, sin la autorización de los titulares del copyright

La distribución y divulgación de esta obra se realiza en exclusiva a través de Wyeth

El contenido de esta publicación se presenta como un servicio a la profesión médica, reflejando las opiniones, conclusiones o hallazgos propios de los autores incluidos en la publicación. Dichas opiniones, conclusiones o hallazgos no son necesariamente los de Wyeth, ni los de ninguna de sus afiliadas, por lo que Wyeth no asume ninguna responsabilidad derivada de la inclusión de las mismas en dicha publicación

Wyeth



S.E.F.H.

Producido por:  LOKI

Avenida Cerro del Águila 3. Planta 1ª. Edificio II. Parque Empresarial SANSE
28700 San Sebastián de los Reyes (Madrid)
Teléfono: 91 506 17 78/Fax: 91 506 17 79/ loki@lokidimas.com/www.lokidimas.com