

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA

GUIA
FARMACOTERAPÈUTICA



GUIA FARMACOTERAPÈUTICA

CONTINGUTS

01	PROCEDIMENT NORMALITZAT DE TREBALL DE LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA	5
02	GRUPS TERAPÈUTICS (CLASSIFICACIÓ ATC)	23
03	GUIA DE MEDICAMENTS	27
04	GUIES CLÍNiques	
	GUIA DE FEE	35
	GUIA DE FEC-G	47
	GUIA DE LA INFECCIÓ FÚNGICA	56
05	INDICACIONS APROVADES PER L'AEM I FDA DELS AGENTS CITOSTÀTICS	67
06	LOCALITZACIONS I HORARIS DELS SERVEIS DE FARMÀCIA	87
07	NOTES	91

PROCEDIMENT NORMALITZAT DE TREBALL DE LA COMISSIÓ FARMACOTERAPÈUTICA

Febrer 2003

(Consultable a:

<http://www.iconcologia.net/comissio+farmacoterapeutica/index.htm>)

1_INTRODUCCIÓ

Actualment, els medicaments tenen un paper fonamental en l'assistència sanitària, especialment en el camp de l'oncologia. La provisió d'assistència de qualitat als malalts oncològics i la presa de decisions avui estan sotmeses a una sèrie de factors, com el desenvolupament recent de fàrmacs nous i dianes terapèutiques noves, l'increment en la utilització de fàrmacs, la bibliografia contradictòria en els resultats, l'increment de la factura per medicaments i l'increment de les expectatives dels malalts (1, 2). Per aquesta raó, la selecció de medicaments com a pas previ al desenvolupament de protocols i guies clíniques s'ha de dur a terme amb una metodologia estandarditzada (3).

La Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital és un òrgan tècnic d'assessorament, consulta, coordinació

i informació relacionada amb els medicaments. Segons l'OMS, la selecció de medicaments és un "procés continu, multidisciplinari i participatiu que s'ha de desenvolupar basant-se en l'eficàcia, la seguretat, la qualitat i el cost dels medicaments per assegurar l'ús racional dels medicaments" (4).

La selecció de medicaments és necessària tant per la necessitat imperativa d'assegurar l'accés dels malalts al medicament en condicions adients de qualitat i seguretat com per l'objectiu de posar en marxa una estratègia global d'utilització de medicaments a la institució.

Els atributs fonamentals del procés de selecció de medicaments han de ser (5):

- Rellevància. L'impacte de la política de selecció de medicaments presenta una rellevància social significativa des del punt de vista de l'eficiència del sistema sanitari.
- Participació. La selecció s'ha de considerar un procés multidisciplinari.
- Transparència. És fonamental que tots els processos implicats en la selecció de medicaments presentin una transparència total. L'impacte de les decisions obliga a aquesta reflexió ètica.

2_OBJECTIUS

La Comissió Farmacoterapèutica (CFT) és un òrgan tècnic de l'equip assistencial de l'Hospital, i assessora de la Direcció de l'ICO en tots els aspectes relacionats amb la utilització de medicaments. El seu objectiu és vetllar per una utilització racional i cost-effective dels medicaments.

OBJECTIUS DESGLOSSATS

- Seleccionar medicaments per ser utilitzats a l'Institut Català d'Oncologia partint de criteris documentats d'eficàcia, seguretat, qualitat i eficiència.

- Impulsar l'ús racional dels medicaments, amb l'establiment de programes que contribueixin a utilitzar-los d'una manera més segura i efectiva a l'Hospital, mitjançant:
 - 1 L'anàlisi de la informació relativa a l'ús dels medicaments, tant des del punt de vista clínic com econòmic i propostes de millora.
 - 2 L'impuls i la col·laboració en el desenvolupament de protocols i de guies clíniques a la institució.
 - 3 El desenvolupament d'activitats docents i de sistemes d'informació destinats a impulsar una utilització millor dels medicaments.
 - 4 La interrelació amb les altres comissions de l'ICO que puguin contribuir a promoure l'ús racional de medicaments.
- Monitoritzar i avaluar reaccions adverses a medicaments i fer les recomanacions adequades.
- Informar i assessorar la Direcció de tots els aspectes que afectin la utilització de medicaments.

3_PROCEDIMENTS

3.1_SELECCIÓ DE MEDICAMENTS

3.1.1_SOL·LICITUD DE MODIFICACIÓ DE LA GUIA FARMACOTERAPÈUTICA (GFT)

La sol·licitud d'inclusió d'un medicament es du a terme utilitzant l'imprès normalitzat, que està disponible als serveis de farmàcia i a la Intranet, i s'ha d'adreçar al secretari de la CFT.

La sol·licitud la pot formalitzar qualsevol facultatiu dels centres ICO, en la qual també es requereix la signatura del cap de servei corresponent. A la sol·licitud cal indicar:

- Indicació per la qual se sol·licita/indicació aprovada a Espanya/EMEA/FDA.
- Dosificació, posologia i durada del tractament.
- Estimació del nombre de pacients candidats a tots els centres ICO.

- Proposta de protocol o guia clínica que s'inclouria.
- Assaigs clínics al centre amb aquest fàrmac (si s'escau).
- Resum de l'evidència.
- Bibliografia rellevant.

3.1.2 PROCÉS DE SELECCIÓ I CRITERIS D'AVALUACIÓ

La selecció de medicaments que s'han d'incloure a la GFT es basa en l'avaluació de l'evidència científica. Els criteris fonamentals en què es basen les decisions de la CFT són l'eficàcia, la seguretat i el cost.

AVALUACIÓ D'EFICÀCIA

L'avaluació de l'eficàcia es fa partint de l'evidència científica. La metodologia es basa en la revisió sistemàtica dels resultats publicats a la bibliografia científica.

FASES

1. Definició del benefici clínic.

La demostració d'eficàcia d'un nou fàrmac o d'una nova indicació requereix la demostració del benefici clínic en un grup de malalts definits. El terme benefici clínic en la teràpia oncològica es pot definir segons si els objectius avaluats són clínics o biològics (6).

- Clínics.

Supervivència. La millora en la supervivència es considera l'estàndard d'or per a l'aprovació de fàrmacs en oncologia, encara que la millora en supervivència lliure de malaltia també pot ser acceptada quan la teràpia proposada és teràpia adjuvant. La supervivència proporciona una avaluació clara del risc/benefici.

Temps a la progressió. Es considera una mesura acceptable per als assaigs clínics (AC) de fàrmacs en oncologia, no té efecte creuat amb teràpies de segona línia, però requereix un alt grau de precisió en la seva definició per la possibilitat de biaix en AC

no cecs. No hi ha consens sobre quin temps representa un benefici clínic en oncologia.

Resposta. Encara que la resposta tumoral es considera un indicador d'activitat antitumoral, és un indicador secundari de benefici clínic. Per a malalties greus i que posen en perill la vida del malalt i per a les quals no hi ha teràpies efectives, com és l'oncologia, els fàrmacs poden ser aprovats a partir d'aquest paràmetre secundari. Però, per exemple, als Estats Units, la FDA exigeix als promotors estudis amb paràmetres més purs i fins i tot es poden retirar si l'assaig dona dades contradictòries.

Qualitat de vida. És un paràmetre interessant perquè dona informació del benefici clínic des de la perspectiva del malalt, però és molt complexa per la dificultat d'eliminar la subjectivitat. Per aquesta raó es requereixen AC doble-cec. És un paràmetre complementari.

- **Marcadors i paràmetres biològics.**
Són paràmetres secundaris que poden ser complementaris als indicadors clínics, però mai no els substitueixen.

La classificació del benefici clínic proposat pel Cancer Care Ontario i la Universitat de Toronto per a fàrmacs en oncologia és (1,3):

- 1 Millora de la supervivència.
- 2 Disminució/prevenició dels símptomes/complicacions de la malaltia.
- 3 Millora de la qualitat de vida.
- 4 Reducció de la toxicitat simptomàtica comparada amb la teràpia estàndard.
- 5 Millora de la supervivència lliure de malaltia
- 6 Resposta tumoral.

Els indicadors de benefici clínic a l'hora d'avaluar medicaments en oncologia han de ser, primàriament, supervivència global i supervivència lliure de malaltia i, secundàriament, indicadors secundaris, incloent-hi resposta tumoral i qualitat de vida.

2. Recerca de l'evidència.

S'utilitzen les principals fonts d'evidència científica. Les fonts més importants són els resultats d'assaigs

clínic (AC) i de recomanacions de grups d'experts. La classificació de l'evidència científica proposada pel Cancer Care Ontario i la Universitat de Toronto és (1,3):

- 1 Metaanàlisi o múltiples assaigs clínics.
- 2 Un únic assaig clínic randomitzat de dimensió raonable.
- 3 Assaig clínic randomitzat de dimensió petita.
- 4 Assaig fase II.

La classificació de l'evidència científica proposada per la US Agency for Health Care Policy és (7, 8):

- 1 Metaanàlisi d'AC controlats i randomitzats.
- 2 Com a mínim un AC controlat i randomitzat.
- 3 Com a mínim un AC controlat però no randomitzat.
- 4 Com a mínim un estudi quasiexperimental.
- 5 Estudis descriptius.
- 6 Grups d'experts, revisions, experiència clínica.

Es consulten els informes de les agències d'avaluació de medicaments:

- Agència Europea d'Avaluació EMEA (www.emea.eu).
- Agència Espanyola del Medicament (www.msc.es/agemed).
- Food and Drug Administration FDA (www.fda.gov).

3. Definició de l'escenari.

L'anàlisi de decisió pot variar segons el tipus d'escenari que ens trobem:

- Fàrmac sense alternativa actualment.
- Fàrmac amb alternativa ja existent a la GFT però que no és del mateix grup terapèutic (sense efecte de classe).
- Fàrmac amb alternativa ja existent a la GFT i que és del mateix grup terapèutic (amb efecte de classe).

En l'últim cas, fàrmacs amb efecte de classe (9), l'avaluació es pot dur a terme mitjançant tècniques d'anàlisi de decisió multiatribut, com el denominat SOJA (System of Objectified Judgement Analysis) (10, 11). Aquesta metodologia es basa en la definició de criteris de selecció per a un grup de fàrmacs elaborada per un grup d'experts de manera prospectiva i consensuada. Per evitar la variabilitat s'utilitza el

mètode Delphi per seleccionar els criteris i el pes assignat a cadascun.

4. Anàlisi de l'evidència.

L'avaluació de la bibliografia científica es fa utilitzant metodologia estandarditzada com la descrita:

- Llista-guia CONSORT (12, 13).

Es tabulen els AC comparatius del fàrmac avaluat respecte al fàrmac o a la tècnica de referència.

Es calcula l'NNT (nombre necessari de pacients que s'han de tractar per aconseguir una unitat d'eficàcia). Si en l'AC es defineixen diferents subgrups de malalts amb una relació d'eficàcia diferent, i això és important per estratificar i establir un protocol d'indicació del fàrmac, es calcula l'NNT per cada subgrup (14, 15).

5. Graduació de l'evidència.

Les categories d'evidència definida per fàrmacs en oncologia per al grup de Foy i col·l. (2) són:

Categoria I Major efectivitat clínica demostrada enfront de tractaments estàndards.

Categoria II Resultats prometedors d'acord amb paràmetres secundaris de benefici clínic, però es requereixen més estudis.

Categoria III Les dades actuals no mostren benefici sobre el tractament estàndard.

AVALUACIÓ DE SEGURETAT

S'ha de tenir en compte la informació generada tant pels assaigs clínics com pels estudis observacionals ben dissenyats.

S'han de descriure els efectes adversos més significatius (per freqüència o gravetat) i la seva incidència (en %). S'han d'indicar les precaucions d'utilització en situacions especials (insuficiència renal, hepàtica, etc.).

A igual eficàcia, s'ha de seleccionar el medicament més segur i, en cas de no disposar d'informació exhaustiva sobre seguretat, s'ha de triar l'opció amb la qual hi hagi més experiència clínica.

Respecte als fàrmacs en oncologia, la seguretat habitualment implica una avaluació del risc/benefici; l'acceptació d'aquesta ràtio pot variar segons la malaltia, el grup de malalts o l'estadificació de la malaltia (6). L'anàlisi de la toxicitat ha de tenir en compte tant la toxicitat aguda com la crònica.

AVALUACIÓ ECONÒMICA

En l'avaluació econòmica cal definir (16):

- Les alternatives comparades.
- La perspectiva de l'anàlisi.
- El resultat mesurat.

S'ha d'avaluar el cost directe del tractament, que inclou, a més del preu de compra (PVL), el cost de gestió, d'emmagatzematge, de control i de dispensació, el cost d'administració, de monitorització i el derivat de la possible iatrogènia. Si és possible s'han d'avaluar els costos indirectes i intangibles.

L'anàlisi ha d'incloure:

- Cost del tractament/dia i cost del tractament complet. Comparació amb la teràpia de referència a dosis usuals i la durada que indica el sol·licitant. Si la utilització del fàrmac comporta un ús de recursos no farmacològics importants, s'ha de valorar.
- Cost/eficàcia. S'ha de valorar sobre la base de l'NNT, valorant el cost d'un tractament complet pel nombre de malalts necessari per produir una unitat d'eficàcia. S'ha d'indicar si hi ha impacte en la utilització d'altres recursos.
- Estimació del nombre de malalts/any.
- Estimació de l'impacte econòmic global a la institució.
- Estimació de l'impacte econòmic global sobre la prescripció d'atenció primària.

S'han d'estudiar, sempre que estiguin disponibles, els resultats de recerca farmacoeconòmica ben dissenyada. Si és així, s'han de comparar amb taules de contingència d'estudis farmacoeconòmics (en cost per any de vida guanyada).

3.1.3 _INFORME TÈCNIC D'AVALUACIÓ

L'estructura bàsica de l'informe tècnic d'avaluació és:

- Identificació del fàrmac i autors de l'informe.
- Sol·licitud d'indicacions i serveis.
- Descripció farmacològica:
 - Indicacions aprovades a Espanya/EMEA/FDA.
 - Mecanisme d'acció.
 - Posologia.
 - Farmacocinètica.
 - Efectes adversos.
 - Interaccions.
 - Contraindicacions.
 - Administració.
- Avaluació d'eficàcia.
- Avaluació de toxicitat.
- Avaluació econòmica:
 - Cost del tractament comparat.
 - Cost-eficàcia.
 - Estimació del nombre de malalts/any.
 - Estimació de l'impacte econòmic global per l'ICO.
- Conclusions:
 - Discussió.
 - Condicions d'ús a l'ICO.
- Bibliografia.

L'informe tècnic d'avaluació s'ha d'enviar als membres permanents i als consultors entre 15 i 7 dies abans de la reunió de la CFT juntament amb:

- Bibliografia rellevant (assaigs pivotals i comparatius).
- Còpia de la sol·licitud.

3.1.4 _DECISIONS DE LA CFT

A la reunió de valoració de modificacions de la GF han de ser-hi presents la meitat més un dels membres de la CFT.

Si la CFT ho considera necessari pot ser present el facultatiu que ha cursat la sol·licitud per exposar-ne més detalladament els motius, però el facultatiu no ha de ser present a la votació.

La decisió de la Comissió ha de rebre el suport de la majoria dels membres de la Comissió.

La decisió de la CFT ha d'indicar:

A_Tipus d'inclusió.

- 1 Inclusió sense restriccions. Disponible per a totes les especialitats mèdiques.
- 2 Inclusió restringida. Disponible per a algunes especialitats, patologies o condicions especials (IR).
- 3 Inclusió temporal. Un metge o servei mèdic conjuntament amb el servei de farmàcia es compromet a fer un informe al final del període establert que ha de ser avaluat novament per la CFT (IT)
- 4 No inclusió.
- 5 S'ajorna la decisió per manca d'informació en alguna àrea.

B_Recomanacions que afavoreixin l'ús adequat.

- Inclusió en protocol terapèutic o guia clínica.
- Seguiment o control d'ús.

C_Especificar si la inclusió del fàrmac comporta la retirada d'un altre fàrmac.

La CFT ha de comunicar la decisió final de la CFT al facultatiu sol·licitant. En el cas que la sol·licitud hagi estat denegada, se'n detallaran els motius.

El Servei de Farmàcia i la CFT publiquen periòdicament les modificacions de la GF mitjançant la pàgina web de l'ICO amb un butlletí virtual.

3.2_AVALUACIÓ DE L'ÚS DE MEDICAMENTS

L'avaluació de l'ús de medicaments és un procés sistemàtic, continu, planificat i basat en criteris, dissenyat per assegurar l'ús adequat, segur i efectiu dels medicaments.

Aquest procés té els elements bàsics següents:

- 1 L'ús de criteris objectius i mesurables (estàndards) per descriure l'ús apropiat dels medicaments.
- 2 El seguiment sistemàtic, continu, planificat i l'anàlisi de l'ús real dels medicaments, per tal d'identificar problemes reals o potencials.

Procediment.

Les raons que poden determinar l'avaluació de la utilització d'un determinat medicament o grup de medicaments poden ser:

- 1 Incidència d'efectes adversos importants.
- 2 Utilització en grups de pacients amb risc elevat de iatrogènia.
- 3 Cost elevat.
- 4 Inclusió recent a la GFT de l'hospital amb evidència grau II o amb tipus d'inclusió restringida o temporal.

Un cop seleccionat el fàrmac o el grup de fàrmacs que ha d'avaluar, la CFT ha de designar els membres que es responsabilitzaran de dur-ho a terme.

Aquest grup ha d'estar format per clínics del servei o serveis implicats en la utilització del fàrmac que cal avaluar i els serveis de farmàcia i s'han d'establir els criteris d'utilització del fàrmac i la metodologia de recollida de dades i del període de l'estudi. Sempre és preferible la metodologia prospectiva a la retrospectiva.

Un cop elaborat l'estudi d'avaluació, s'han de comunicar els resultats a la CFT.

3.3_PREVENCIÓ I DETECCIÓ DE REACCIONS ADVERSES A MEDICAMENTS

La prevenció i la detecció de reaccions adverses a medicaments (RAM) és una de les tasques per aconseguir una utilització segura dels medicaments.

Els serveis de farmàcia d'hospital tenen establert un conveni amb el Ministeri de Sanitat i Consum per aprofitar-ne l'estructura i fomentar el desenvolupament d'equips pluridisciplinaris de farmacovigilància.

Procediment.

- 1 Totes les unitats d'hospitalització han de disposar d'impresos per comunicar la sospita de RAM.
- 2 Qualsevol membre de l'equip assistencial (metges, infermers i farmacèutics) davant la sospita d'una RAM ha d'omplir el formulari, que serveix solament com a senyal d'alerta.
- 3 Els serveis de farmàcia han de recollir periòdicament els formularis, han de cercar informació clínica i bibliogràfica respecte a la sospita de RAM i han de contactar amb el metge responsable del pacient i posteriorment emplenar el formulari oficial de notificació (targeta groga). Cal enviar aquesta targeta al Centre Autonòmic de Farmacovigilància.
- 4 Les notificacions més greus i més freqüents s'han de comunicar a la CFT periòdicament.
- 5 Els serveis de farmàcia han de mantenir un registre complet de les notificacions enviades al centre autonòmic de farmacovigilància.
- 6 A la pagina web de l'ICO s'ha d'informar periòdicament sobre les RAM més importants detectades, i de les que apareixen a la bibliografia científica.

4_COMPOSICIÓ

La CFT disposa d'un grup de membres permanents i d'un grup de membres consultors.

Els membres permanents han de ser convocats a totes les reunions de la CFT. Els membres consultors han de ser convocats sempre que es requereixi.

Membres permanents.

La CFT ha d'estar constituïda per un mínim de 10 membres permanents.

És membre permanent el director de l'ICO i els facultatius dels serveis de cada centre de l'ICO següents:

- Oncologia mèdica.
- Hematologia clínica.
- Farmàcia.

També és membre permanent un metge d'un dels centres de l'ICO dels serveis de radioteràpia oncològica i de cures pal·liatives.

Membres consultors.

Són membres consultors els directors d'atenció oncològica i els directors d'infermeria dels centres de l'ICO.

També són membres consultors un metge dels serveis de radioteràpia oncològica i cures pal·liatives dels diferents centres de l'ICO. La rotació de membres permanents i consultors dels diferents serveis de radioteràpia oncològica i cures pal·liatives es fa cada 2 anys.

Nomenament.

Els membres de la CFT han de ser nomenats pel director de l'ICO d'acord amb els directors de servei respectius.

Renovació.

La composició de la CFT ha de ser revisada cada 2 anys i els membres poden ser renovats o ratificats.

Substitució.

Es produeix, a proposta del president, quan es doni alguna de les circumstàncies següents:

Sol·licitud de cessament, deixar de pertànyer a la plantilla del centre o absència injustificada a la meitat de les reunions anuals.

Presidència i secretaria.

El president de la Comissió és el director de l'ICO, el vicepresident, el director del Servei d'Oncologia Mèdica de l'ICO-Duran i Reynals, i el secretari, el director del Servei de Farmàcia de l'ICO-Duran i Reynals.

5_ORGANITZACIÓ

- La Comissió s'ha de reunir un mínim de 4 cops l'any. S'ha d'elaborar un calendari anual i, si cal, es poden convocar reunions extraordinàries.
- Els membres permanents són convocats a totes les reunions de la CFT. Els membres consultors són convocats sempre que es tractin temes relacionats amb la seva activitat.
- Els membres consultors han de rebre l'ordre del dia de les reunions de la CFT i la relació de membres convocats. Si algun membre de la CFT no convocat té interès a assistir a la reunió, ho ha de comunicar en un termini d'una setmana al president de la CFT, perquè li enviïn la documentació corresponent.
- La Comissió pot convidar a les seves reunions persones de dintre o de fora de l'Hospital que puguin aportar coneixements o opinions rellevants en relació amb els temes que s'han de tractar.
- Des de la Secretaria de la Comissió es prepara l'ordre del dia de les reunions i s'envia la documentació als membres amb una antelació mínima de 15 a 7 dies.
- Les actes de les reunions de la CFT són també elaborades per la Secretaria i queden arxivades al Servei de Farmàcia de l'ICO Duran i Reynals. Hi tenen accés tots els facultatius de l'ICO. En el termini d'una setmana, des que ha tingut lloc la reunió de la CFT, l'acta ha de ser enviada als membres per via electrònica. La documentació de la reunió següent on se signarà s'ha d'acompanyar amb una còpia en paper.
- Les decisions adoptades han de ser comunicades regularment als professionals sanitaris del centre.

6_CONFIDENCIALITAT

Els membres de la CFT i els altres professionals que hi col·laborin han de respectar el principi de confidencialitat sobre allò de què es tracti a les reunions. Per facilitar la transparència dels procediments envers els facultatius de l'ICO, la indústria farmacèutica i els malalts, cal utilitzar la pàgina web de la institució com a mitjà de comunicació. D'aquesta manera es publiquen en aquest web els informes d'avaluació, les decisions i qualsevol altra informació que sigui d'interès.

7_DECLARACIÓ DE CONFLICTES D'INTERÈS

Per facilitar la transparència de la CFT, els seus membres han de declarar els seus conflictes d'interès a la Secretaria de la CFT.

8_INDICADORS DE QUALITAT

Els indicadors de qualitat de la CFT han de ser per a cada procediment de la CFT:

Selecció de medicaments.

- Nombre de convocatòries anuals no inferior a quatre.
- Definició i aplicació de metodologia estandarditzada.
- Informe tècnic i informació complementària enviada als membres amb una setmana d'antelació a la realització de la CFT.
- Aprovació de les actes després de cada reunió.
- Difusió de les decisions de la CFT.
- Actualitzacions de la GFT dutes a terme.

Avaluació de l'ús de medicaments.

- Avaluacions de la utilització de medicaments realitzades en un any.

Prevenció i detecció de RAM.

- Reaccions adverses comunicades.

9_BIBLIOGRAFIA

- 1 www.cancercare.on.ca/treatment
Evans WK, Pater J, Nefsky M, Browman G, Cowan D, Fiennes-Clinton R. "A funding program for new anti-cancer and supportive care drugs based on quality of evidence and relevance of outcomes".
- 2 Foy R, So J, Rous E, Scarffe JH. "Perspectives of commissioners and cancer specialists in prioritising new cancer drugs: impact of the evidence threshold". *BMJ* 1999; 318: 456-459.
- 3 Martin DK, Pater JL, Singer PA. "Priority-setting decisions for new cancer drugs: a qualitative case study". *Lancet* 2001; 358: 1676-1681.
- 4 Organización Mundial de la Salud. "Guía de la Buena Prescripción". Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. 1994.
- 5 Ordovás JP, Climente M, Poveda JL. "Selección de medicamentos y Guía Farmacoterapéutica. En Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria: Farmacia Hospitalaria". Barcelona: Doyma. 2002: 63-79.
- 6 Schilsky RL. "End points in cancer clinical trials and the drug approval process". *Clinical Cancer Research* 2002; 8: 935-938.
- 7 Eccles M, Freemantle N, Mason J. "North of England evidence based guidelines development project. Methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care". *BMJ* 1998; 316: 1232-1235. H
- 8 Harbour R, Miller J. "A new system for grading recommendations in evidence based guidelines". *BMJ* 2001; 323: 334-336.

- 9 McAlister F, Laupacis A, Wells G, Sackett D for EBM Working Group. "Users' Guide to the Medical Literature. XIX. Applying clinical trial results. B. Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect". JAMA 1999; 282: 1371-1377.
- 10 Janknegt R. Fluoroquinolones. "Use of clinical data to aid formulary choice by the system of objective judgement analysis (SOJA) method". Pharmacoeconomics 1994; 6: 15-33.
- 11 Janknegt R, Van der Kuy A, Declreck AC. "Hypnotics: drug selection by means of the SOJA method". Pharmacoeconomics 1996; 10: 152-163.
- 12 Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I et al. "Improving the quality of reporting of randomized controlled trials". The CONSORT statement. JAMA 1996; 276: 637-639.
- 13 Moher D, Schulz KF, Altman DG for the CONSORT Group. "The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of report of parallel-group randomized trials". Ann Intern Med 2001; 134: 657-662.
- 14 Dans AL, Dans LF, Guyatt GH, Richardson S, for the EBM working group. "Users' Guide to the medical literature. XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient". JAMA 1998; 279: 545-549.
- 15 Guyatt GH, Sinclair J, Cook DJ Glasziou for the EBM working group. "Users' Guides to the medical literature. XVI. How to use a treatment recommendation". JAMA 1999; 281: 1836-1843.
- 16 Earle CC, Coyle D, Evans WK. "Cost-effectiveness in oncology". Ann Oncol 1998; 9: 475-482.

02

GRUPS TERAPÈUTICS (CLASSIFICACIÓ ATC)

02

A_APARELL DIGESTIU I METABOLISME

- A01 ESTOMATOLÒGICS
- A02 FÀRMACS PER A MALALTIES RELACIONADES AMB L'ACIDESA
- A03 FÀRMACS PER A ALTERACIONS FUNCIONALS DE L'ESTÓMAC
- A04 ANTIEMÈTICS I ANTINAUSEOSOS
- A05 TERÀPIA BILIAR I HEPÀTICA
- A06 LAXANTS
- A07 ANTIDIARRÈICS I ANTIINFLAMATORIS/ANTIINFECCIOSOS
- A08 ANTI OBESITAT
- A09 DIGESTIUS
- A10 FÀRMACS UTILITZATS EN LA DIABETIS
- A11 VITAMINES
- A12 SUPLEMENTS MINERALS
- A13 TÒNICS
- A14 ANABOLITZANTS
- A15 ESTIMULANTS DE LA GANA
- A16 ALTRES FÀRMACS PER A L'APARELL DIGESTIU I PER AL METABOLISME

B_SANG I ÒRGANS HEMATOPOÈTICS

- B01 ANTITROMBÒTICS
- B02 ANTIHEMORRÀGICS
- B03 ANTIANÈMICS
- B05 SUBSTITUTS DEL PLASMA I SOLUCIONS PER PERFUSIÓ
- B06 ALTRES AGENTS HEMATOLÒGICS

C_SISTEMA CARDIOVASCULAR

- C01 TERÀPIA CARDÍACA
- C02 ANTIHIPERTENSIVS
- C03 DIURÈTICS
- C04 VASODILATADORS PERIFÈRICS
- C05 VASOPROTECTORS
- C07 AGENTS BETABLOQUEJANTS
- C08 BLOQUEJANTS DELS CANALS DEL CALCI
- C09 AGENTS QUE ACTUEN SOBRE EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA
- C10 AGENTS HIPOLIPEMIANTS

D_DERMATOLÒGICS

- D01 ANTIFÚNGICS PER A ÚS DERMATOLÒGIC
- D02 EMOL·LIENTS I PROTECTORS
- D03 PREPARATS PER AL TRACTAMENT DE FERIDES I ÚLCERES
- D04 ANTIPRURIGINOSOS
- D05 ANTIPSORIÀSICS
- D06 ANTIBIÒTICS TÒPICS
- D07 CORTICOSTEROIDES TÒPICS
- D08 ANTISÈPTICS I DESINFECTANTS
- D09 APÒSITS AMB MEDICAMENTS
- D10 PREPARATS ANTIACNE
- D11 ALTRES AGENTS DERMATOLÒGICS

G_SISTEMA GENITOURINARI I HORMONES SEXUALS

- G01 ANTIINFECCIOSOS I ANTISÈPTICS GINECOLÒGICS
- G02 ALTRES GINECOLÒGICS
- G03 HORMONES SEXUALS
- G04 PRODUCTES D'ÚS UROLÒGIC

H_PREPARATS HORMONALS SISTÈMICS

- H01 HORMONES HIPOTALÀMIQUES I HIPOFISÀRIES
- H02 CORTICOSTEROIDES D'ÚS SISTÈMIC
- H03 TERÀPIA TIROIDAL
- H04 HORMONES PANCREÀTIQUES
- H05 HOMEOSTASI DEL CALCI

J_ANTIINFECCIOSOS D'ÚS SISTÈMIC

- J01 ANTIBACTERIANS D'ÚS SISTÈMIC
- J01A TETRACICLINES
- J01B ANFENICOLS
- J01C ANTIBACTERIANS β -LACTÀMICS. PENICILINES
- J01D ALTRES B-LACTÀMICS
- J01E SULFONAMIDES I TRIMETROPRIM

- J01F MACRÒLIDS. LINCOSAMIDES. ESTREPTOGRAMINES
- J01G AMINOGLUCÒSIDS
- J01M QUINOLONES
- J01R COMBINACIONS D'ANTIBACTERIANS
- J01X ALTRES ANTIBACTERIANS
- J02 ANTIMICÒTICS D'ÚS SISTÈMIC
- J04 ANTIMICOBACTERIS
- J05 ANTIVIRALS D'ÚS SISTÈMIC
- J06 IMMUNOGLOBULINES
- J07 VACUNES

L_AGENTS ANTINEOPLÀSTICS I AGENTS IMMUNOMODULADORS

- L01 AGENTS ANTINEOPLÀSTICS
 - L01A AGENTS ALQUILANTS
 - L01B ANTIMETABÒLITS
 - L01C ALCALOIDES DE PLANTES I ALTRES PRODUCTES NATURALS
 - L01D ANTIBIÒTICS CITOTÒXICS I ALTRES PRODUCTES RELACIONATS
 - L01X ALTRES AGENTS ANTINEOPLÀSTICS
- L02 TERÀPIA ENDOCRINA
- L03 IMMUNOESTIMULANTS
- L04 IMMUNOSUPRESSORS

M_SISTEMA MUSCULOESQUELÈTIC

- M01 ANTIINFLAMATORIS
- M02 PRODUCTES TÒPICS PER AL DOLOR ARTICULAR I MUSCULAR
- M03 RELAXANTS MUSCULARS
- M04 PREPARATS ANTIGOTOSOS
- M05 FÀRMACS PER AL TRACTAMENT DE MALALTIES ÒSSIES
- M09 ALTRES FÀRMACS PER AL SISTEMA MUSCULOESQUELÈTIC

N_SISTEMA NERVIÓS

- N01 ANESTÈSICS
- N02 ANALGÈSICS
- N03 ANTIEPILÈTICS
- N04 ANTIPARKINSONIANS
- N05 PSICOLÈPTICS
- N06 PSICOANALÈPTICS
- N07 ALTRES FÀRMACS PER AL SISTEMA NERVIÓS

P_PRODUCTES ANTIPARASITARIS, INSECTICIDES I REPEL·LENTS

- P01 ANTIPROTOZOARIS
- P02 ANTIHELMÍNTICS
- P03 ECTOPARASITICIDES

R_SISTEMA RESPIRATORI

- R01 PREPARATS D'ÚS NASAL
- R02 PREPARATS PER A LA GOLA
- R03 AGENTS PER A MALALTIA OBSTRUCTIVA RESPIRATÒRIA
- R05 PREPARATS ANTIGRIPALS I ANTITUSÍGENS
- R06 ANTIHISTAMÍNICS PER A ÚS SISTÈMIC
- R07 ALTRES FÀRMACS PER AL SISTEMA RESPIRATORI

S_ÒRGANS DELS SENTITS

- S01 OFTALMOLÒGICS
- S02 OTOLÒGICS
- S03 COMBINACIONS OFTALMOLÒGIQUES I OTOLÒGIQUES

V_DIVERSOS

- V01 ALERGENS
- V03 TOTA LA RESTA DE PRODUCTES TERAPÈUTICS
- V04 AGENTS DIAGNÒSTICS
- V06 NUTRIENTS GENERALS
- V08 MITJANS DE CONTRAST

03

GUIA DE MEDICAMENTS

03

ABREVIATURES

AER	aerosol
AMP	ampolla
APO	apòsit
BOS	bossa
CAP	càpsula
COE	comprimit efervescent
COL	col·liri
COM	comprimit
COMV	comprimit vaginal
CRE	crema
DRA	dragea
ENE	enema
FLA	flascó
GEL	gel
GTS	gotes
LOC	loció
NEB	solució nebulització
PEG	pegat
PLU	pluma
POLS	pòlvores
POM	pomada
POF	pomada oftàlmica

SOB sobre
SOL solució
SUP supositoris
SUS suspensió
VIA vial
XER xeringa

IR medicament amb inclusió restringida segons acord CFT
IT medicament amb inclusió temporal segons acord CFT
EQ medicaments considerats com a equivalents terapèutics, és a dir, es poden sotmetre a programa d'intercanvi terapèutic (PIT), segons acord CFT
FF forma farmacèutica
FM fórmula magistral
PO preparat d'oficina
ME medicació estrangera
ES estupefaent
UC ús compassiu

mcg microgram
mg mil·ligram
g gram
ml mil·lilitre
l litre
mEq mil·liequivalent

A. APARELL DIGESTIU I METABOLISME

A04_ANTIEMÈTICS I ANTINAUSEOSOS

PRINCIPI ACTIU	FF	DOSI	NOM COMERCIAL
ONDANSETRÓ/	COM	8 mg	YATROX 8 mg COM
GRANISETRÓ (EQ)	AMP	8 mg	YATROX 8 mg AMP 4 ml

B. SANG I ÒRGANS HEMATOPOÈTICS

PRINCIPI ACTIU	FF	DOSI	NOM COMERCIAL
B03X. ALTRES ANTIANÈMICS: FACTORS ESTIMULANTS DE L'ERITROPOESI			
DARBEPOETINA (IR)	XER	150 mcg	ARANESP 150 mcg XER
	XER	500 mcg	ARANESP 500 mcg XER
EPOETINA (IR)	XER	10.000 UI	EPREX, EPOPEN O NEORECORMON 10.000 UI XER (EQ)
	XER	30.000 UI	NEORECORMON 30.000 UI XER

03

L. AGENTS ANTINEOPLÀSTICS I AGENTS IMMUNOMODULADORS

L01_AGENTS ANTINEOPLÀSTICS

PRINCIPI ACTIU	FF	DOSI	NOM COMERCIAL
L01A. AGENTS ALQUILANTS			
L01AA. MOSTASSES NITROGENADES			
CICLOFOSFAMIDA	DRA	50 mg	GENOXAL 50 mg DRA
	VIA	1 g	GENOXAL 1 g VIAL
CLORAMBUCIL	COM	2 mg	LEUKERÁN 2 mg COM
IFOSFAMIDA	VIA	1 g	TRONOXAL 1 g VIAL
MELFALÀ	COM	2 mg	MELFALÁN 2 mg COM
	VIA	50 mg	MELFALÁN 50 mg VIAL
L01AB. ALQUILSULFONATS			
BUSULFÀ	COM	2 mg	BUSULFÁN 2 mg COM
L01AC. ETILENOIMINES			
TIOTEPA	AMP	10 mg	ONCOTIOTEPA 10 mg AMP
L01AD. NITROSOUREES			
CARMUSTINA	VIA	100 mg	BICNU 100 mg VIAL (ME)
ESTREPTOZOCINA	VIA	1 g	ZANOSAR 1 g VIAL (ME)
LOMUSTINA	CAP	40 mg	LOMUSTINA 40 mg CAP (ME)

L01AX. ALTRES AGENTS ALQUILANTS

DACARBAZINA	VIA	100 mg	DACARBAZINA 100 mg VIAL
	VIA	500 mg	DACARBAZINA 500 mg VIAL
TEMOZOLOMIDA	CAP	5 mg	TEMODAL 5 mg CAP
	CAP	20 mg	TEMODAL 20 mg CAP
	CAP	100 mg	TEMODAL 100 mg CAP
	CAP	250 mg	TEMODAL 250 mg CAP

L01B. ANTIMETABÒLITS**L01BA. ANÀLEGS ÀCID FÒLIC**

METOTREXATE	COM	2,5 mg	METOTREXATO 2,5 mg COM
	VIA	500 mg	METOTREXATO 500 mg VIAL
RALTITREXED	VIA	2 mg	TOMUDEX 2 mg VIAL

L01BB. ANÀLEGS PURINA

CLADRIBINA	VIA	10 mg	LEUSTATÍN 10 mg VIAL
FLUDARABINA	VIA	50 mg	BENEFLUR 50 mg VIAL
MERCAPTOPURINA	COM	50 mg	MERCAPTOPURINA 50 mg COM
TIOGUANINA	COM	40 mg	TIOGUANINA 40 mg COM

L01BC. ANÀLEGS PIRIMIDINA

CAPECITABINA	COM	500 mg	XELODA 500 mg COM
	COM	150 mg	XELODA 150 mg COM
CITARABINA	VIA	100 mg	CITARABINA 100 mg VIAL
	VIA	500 mg	CITARABINA 500 mg VIAL
FLUOROURACIL	VIA	5.000 mg	FLUOROURACIL 5.000 mg VIAL
GEMCITABINA	VIA	200 mg	GEMZAR 200 mg VIAL
	VIA	1 g	GEMZAR 1 g VIAL
TEGAFUR	CAP	400 mg	UTEFOS 400 mg CAP
TEGAFUR/URACIL	SOB	100/224 mg	UFT 100/224 mg SOB

L01C. ALCALOIDES DE PLANTES I ALTRES PRODUCTES NATURALS**L01CA. ALCALOIDES DE LA VINCA I ANÀLEGS**

VINBLASTINA	VIA	10 mg	VINBLASTINA 10 mg VIAL
VINCRISTINA	VIA	2 mg	VINCRISTINA 2 mg VIAL
VINDESINA	VIA	5 mg	ENISÓN 5 mg VIAL
VINORELBINA	CAP	20 mg	NAVELBINE 20 mg CAP
	CAP	30 mg	NAVELBINE 30 mg CAP
	VIA	50 mg	NAVELBINE 50 mg VIAL

L01CB. DERIVATS PODOFIL-LOTOXINA

ETOPÒSID	CAP	50 mg	VEPESID 50 mg CÀPS
	VIA	100 mg	VEPESID 100 mg VIAL
TENIPÒSID	AMP	50 mg	VUMÓN 50 mg AMP

L01CD. TAXANS

DOCETAXEL	VIA	20 mg	TAXOTERE 20 mg VIAL
	VIA	80 mg	TAXOTERE 80 mg VIAL
PACLITAXEL	VIA	30 mg	TAXOL 30 mg VIAL
	VIA	100 mg	TAXOL 100 mg VIAL
	VIA	300 mg	TAXOL 300 mg VIAL

L01D. ANTIBIÒTICS CITOTÒXICS I ALTRES PRODUCTES RELACIONATS**L01DB. ANTRACICLINES I PRODUCTES RELACIONATS**

DAUNORUBICINA	VIA	20 mg	DAUNOBLASTINA 20 mg VIAL
DOXORUBICINA	VIA	50 mg	DOXORUBICINA SOL 50 mg VIAL
DOXORUBICINA LIPOSOMAL-PEG	VIA	20 mg	CAELYX 20 mg VIAL
DOXORUBICINA LIPOSOMAL (IT/IR)	VIA	50 mg	MYOCET 50 mg VIAL
EPIRUBICINA	VIA	50 mg	FARMORUBICINA SOL 50 mg VIAL
IDARUBICINA	VIA	5 mg VIA 10 mg	ZAVEDOS 5 mg VIAL ZAVEDOS 10 mg VIAL
MITOXANTRONA	VIA	20 mg	NOVANTRONE 20 mg VIAL

L01DC. ALTRES ANTIBIÒTICS CITOTÒXICS

ACTINOMICINA-D	VIA	0,5 mg	LYOVAC COSMEGEN 0,5 mg VIAL (ME)
BLEOMICINA	VIA	15 mg	BLEOMICINA 15 mg VIAL
MITOMICINA-C	VIA	2 mg VIA 10 mg	MITOMYCIN C 2 mg VIAL MITOMYCIN C 10 mg VIAL

L01X. ALTRES AGENTS ANTINEOPLÀSTICS**L01XA. DERIVATS DEL PLATÍ**

CARBOPLATÍ	VIA	450 mg	PARAPLATÍN 450 mg VIAL
CISPLATÍ	VIA	50 mg	CISPLATINO SOL 50 mg VIAL
OXALIPLATÍ	VIA	50 mg VIA 100 mg	ELOXATIN 50 mg VIAL ELOXATIN 100 mg VIAL

L01XB. METILHIDRAZINES

PROCARBAZINA	CAP	50 mg	NATULÁN 50 mg CAP
--------------	-----	-------	-------------------

L01XC. ANTICOSSOS MONOCLONALS

CETUXIMAB (IR,IT)	VIA	100 mg	ERBITUX SOL 100 mg VIAL
RITUXIMAB	VIA	100 mg VIA 500 mg	MABTHERA 100 mg VIAL MABTHERA 500 mg VIAL
TRASTUZUMAB	VIA	150 mg	HERCEPTIN 150 mg VIAL

L01XX. ALTRES AGENTS CITOSTÀTICS

ASPARRAGINASA	VIA	10.000 UI	KIDROLASE 10.000 UI VIAL (ME)
BORTEZOMIB (IR)	VIA	3,5 mg	VELCADE 3,5 mg VIAL
HIDROXICARBAMIDA (HIDROXIUREA)	CAP	500 mg	HYDREA 500 mg CAP
IMATINIB (IR)	COM CAP	400 mg 100 mg	GLIVEC 400 mg COM GLIVEC 100 mg CAP
IRINOTECÀ	VIA	100 mg	CAMPTO 100 mg VIAL
TALIDOMIDA	CAP	50 mg	TALIDOMIDA 50 mg CAP (UC)
TOPOTECÀ	VIA	4 mg	HYCAMTIN 4 mg VIAL
TRETINOÏNA	CAP	10 mg	VESANOID 10 mg CAP

L02_TERÀPIA ENDOCRINA

PRINCIPI ACTIU	FF	DOSI	NOM COMERCIAL
ANASTROZOL (IR)	COM	1 mg	ARIMIDEX 1 mg COM
BICALUTAMIDA	COM	50 mg	CASODEX 50 mg COM
LETROZOL	COM	2,5 mg	FEMARA 2,5 mg COM
LEUPRORELINA	VIA	7,5 mg	PROCRIN DEPOT MENSUAL 7,5 mg VIAL
MEGESTROL	COM	160 mg	MAYGACE 160 mg COM
TAMOXIFÈ	COM	20 mg	TAMOXIFENO 20 mg COM

L03_IMMUNOESTIMULANTS

PRINCIPI ACTIU	FF	DOSI	NOM COMERCIAL
L03AA. FACTORS ESTIMULANTS DE COLÒNIES			
G-CSF (IR)	VIA	105 mcg	GRANOCYTE 13 MUI (105 mcg) VIAL
	VIA	263 mcg	GRANOCYTE 34 MUI (263 mcg) VIAL
	XER	300 mcg	NEUPOGEN 300 mcg XER
	XER	480 mcg	NEUPOGEN 480 mcg XER (FILGRASTIM O LENOGRASTIM, EQ EN MALALT INGRESSAT)
PEG-FILGRASTIM (IR)	XER	6 mg	NEULASTA 6 mg XER
L03AB. INTERFERONS			
INTERFERÓ ALFA-2B	VIA	10 MUI	INTRON A 10 MUI VIAL
	VIA	18 MUI	INTRON A 18 MUI VIAL
L03AC. INTERLEUCINES			
ALDESLEUCINA (INTERLEUCINA II)	VIA	18 MUI	PROLEUKIN 18 MUI VIAL

L04_IMMUNOSUPRESSORS

PRINCIPI ACTIU	FF	DOSI	NOM COMERCIAL
AZATIOPRINA	COM	50 mg	IMUREL 50 mg COM
CICLOSPORINA	SOL	100 mg/ml	SANDIMMUN NEORAL SOLUCIÓ 100 mg/ml SOL 50 ml
	CAP	25 mg	SANDIMMUN NEORAL 25 mg CAP
	CAP	50 mg	SANDIMMUN NEORAL 50 mg CAP
	CAP	100 mg	SANDIMMUN NEORAL 100 mg CAP
	AMP	50 mg	SANDIMMUN 50 mg AMP 1 ml
	AMP	250 mg	SANDIMMUN 250 mg AMP 5 ml
IMMUNOGLOBULINA ANTITIMOCÍTICA DE CONILL	VIA	25 mg	TIMOGLOBULINA 25 mg VIAL 5 ml

GUIA CLÍNICA DE L'ANÈMIA EN CÀNCER I FACTORS ESTIMULANTS DE L'ERITROPOESI (FEE)

Gener 2005

Metodologia.

- Revisió de l'evidència científica, graduació de l'evidència segons l'ASCO. S'accepta l'evidència nivell I o II.
- Discussió.
- Definició de la Guia clínica.
- Avaluació per analitzar la repercussió de la implantació.
- Revisió cada 2 anys o quan aparegui una nova evidència.

UTILITZACIÓ DELS FACTORS ESTIMULANTS DE L'ERITROPOESI (FEE) EN EL TRACTAMENT DE L'ANÈMIA INDUÏDA PER QUIMIOTERÀPIA

Objectiu del tractament.

Aconseguir la pal·liació dels símptomes anèmics que produeixen xifres d'Hb < 10,5 g/dl, en pacients on l'objectiu principal del tractament oncològic sigui la pal·liació.

Malalt candidat, criteris per iniciar el tractament.

Malalt amb nivells d'hemoglobina (Hb):

- Hb < 10,5 g/dl i no finalitzat el tractament amb quimioteràpia.
- Hb < 12 g/dl i reducció 1,5 g/dl o superior durant l'últim mes o des de l'últim cicle i simptomatologia anèmica. També s'avaluarà si hi ha comorbiditat cardiopulmonar.

Cada centre ha d'aplicar la seva política transfusional.

Avaluació de l'anèmia (bassal-periòdica).

La indicació de tractament amb FEE ha d'anar precedida d'un estudi d'anèmies complet que permeti descartar ferropènia o altres estats carencials que podrien impedir una resposta adequada. Segons els resultats estaria indicat complementar el tractament amb FEE amb ferro, vitamina B12 o àcid fòlic. Aquest estudi s'hauria de repetir durant el tractament en cas de mala resposta no explicable per altres causes o segons criteri clínic.

Aquest estudi ha d'incloure:

- Hemograma.
- Hemoglobina basal i periòdica (periodicitat segons la durada del cicle).
- Controls periòdics de creatinina.

Titulació de la dosi.

- Regim de tractament inicial:
 - Eritropoietina alfa 150 UI/kg/dia, tres cops per setmana (no es recomana la dosi de 40.000 UI/setmanal fins que hi hagi més evidència científica).
 - Eritropoietina beta, 150 UI/kg/dia, tres cops per

setmana o 450 UI/kg un cop per setmana en malaltia hematològica.

- Darbepoetina 2,25 mc/kg un cop per setmana o 6,75 mc/kg cada 3 setmanes (trisetmanal).

L'ajustament de la dosi per pes solament s'ha de fer en els casos extrems. Pes ideal >100 kg o < 50 kg.

- Fallada del tractament.

Si després de 4-6 setmanes no augmenta l'hemoglobina 1 g/dL, cal augmentar la dosi de l'estimulador de l'eritropoesi un 50 %, excepte en el cas de darbepoetina trisetmanal; si no hi ha resposta cal suspendre el tractament.

Reavaluar el malalt després de 4-6 setmanes. Si encara no hi ha una resposta òptima, cal suspendre el tractament i analitzar-ne les possibles causes (progressió tumoral, pèrdues de sang, dèficit de ferro, anticossos antiEPO, etc.).

- Excés de resposta.

Finalització del tractament si a les 4 setmanes del tractament quimioteràpic o després d'1-2 cicles de QT:

- Es troba un augment de 2 g/dL d'hemoglobina.
- Hemoglobina > 13 g/dL.

Es recomana el seguiment estricte d'aquests criteris. Aquesta recomanació està basada en l'aparició de determinats articles (Henke i col·l., Leylans-Jones i col·l., i Machtay i col·l.) que troben una relació negativa entre l'administració de FEE i la supervivència quan l'objectiu de nivell d'hemoglobina és superior a 12 g/dl.

Durada del tractament.

Fins a 4-6 setmanes (equivalent a un cicle) després de finalitzar l'últim cicle de quimioteràpia.

Suplementació amb ferro.

Si cal segons que:

- Ferritina (< 100) i/o saturació de transferrina (< 20 %)
- Resposta del pacient.

Dosi de ferro:

- Oral: 315 mg ferro element/dia.
- Endovenós:
 - Ferro sacarosa (Venofer® 100 mg ampolla).

- Dosis: La dosi total acumulada, equivalent al dèficit total de ferro (mg), està determinada per la concentració d'hemoglobina i pel pes del malalt descrit a continuació:

$$\text{Dèficit de ferro (mg)} = \text{Pes corporal (kg)} \times (\text{Hb objectiu} - \text{Hb real}) \times 0,24 + \text{dipòsit de ferro (mg)}.$$
- El dipòsit de ferro es pot establir, com a factor fix, en 500 mg, o segons el pes corporal per una Hb objectiu de 130 g/l, 15 mg/kg.

UTILITZACIÓ DELS FACTORS ESTIMULANTS DE L'ERITROPOESI EN EL TRACTAMENT DE L'ANÈMIA EN SÍNDROMES MIELODISPLÀSTIQUES (SMD) I MIELOPROLIFERATIVES

Objectiu del tractament.

Aconseguir hemoglobina > 12g/dL.

Malalt candidat, criteris per iniciar el tractament.

Malalt amb SMD de baix risc (AR i ARS), anèmia simptomàtica i nivells bassals d'EPO < 200 Mu/ml. S'ha de sol·licitar per via de l'ús compassiu.

Titulació de dosi i avaluació resposta.

Mateixos criteris de dosi, escalada o reducció i retirada que en la indicació d'anèmia induïda per quimioteràpia, tot i que no hi ha evidència independent.

Seguiment.

Avaluació cada 4 setmanes des de l'inici fins a ajustar la dosi, i després com a màxim avaluació i nova prescripció als 3 mesos.

Altres consideracions.

- Els tractaments en combinació amb G-CSF només en el context d'assaig clínic.
- No hi ha evidència demostrada en anèmia refractària amb excés de blastes (AREB).
- L'evidència en malaltia mieloproliferativa és molt escassa per la baixa incidència. Recomanable l'ús en el context d'assaig clínic.

UTILITZACIÓ DELS FACTORS ESTIMULANTS DE L'ERITROPOESI EN EL TRACTAMENT DE L'ANÈMIA EN MIELOMA MÚLTIPLE, LIMFOMA I LEUCÈMIA LIMFOCÍTICA CRÒNICA EN ABSÈNCIA DE QUIMIOTERÀPIA

Objectiu del tractament.

Aconseguir hemoglobina > 12 g/dL.

Malalt candidat, criteris per iniciar el tractament.

Malalt amb mieloma múltiple, limfoma de baix grau i leucèmia limfocítica crònica i anèmia en absència de quimioteràpia, on l'únic criteri de progressió de la malaltia és l'anèmia i és la principal responsable de la simptomatologia del pacient.

S'ha de sol·licitar per via de l'ús compassiu.

Titulació de dosi i avaluació resposta.

Mateixos criteris de dosi, escalada o reducció i retirada que en la indicació d'anèmia induïda per quimioteràpia, tot i que no hi ha evidència independent.

Seguiment.

Avaluació cada 4 setmanes des de l'inici fins a ajustar la dosi, i després com a màxim avaluació i nova prescripció als 3 mesos.

Suplementació amb ferro.

Dosi de ferro: 315 mg ferro element/dia.

Altres consideracions.

- Es decideix que es recollirà l'experiència de l'ús d'epoetina en el grup de malalts amb anèmia en mieloma múltiple, limfoma de baix grau i leucèmia limfocítica crònica en absència de quimioteràpia on l'únic criteri de progressió de la malaltia és l'anèmia i en pacients amb SMD de baix risc (AR i ARS) i nivells bassals d'EPO < 200 Mu/ml.
- S'ha d'incloure en aquesta avaluació l'epoetina basal, no com a criteri d'inici de tractament sinó per l'avaluació de factor pronòstic de resposta.
- S'ha d'unificar en aquesta indicació la presentació d'epoetina a epoetina alfa.

UTILITZACIÓ DELS FACTORS ESTIMULANTS DE L'ERITROPOESI EN EL TRACTAMENT DE L'ANÈMIA EN SITUACIÓ DE MANCA D'EMPELT O BARRERA DE GRUP DESPRÉS DE TRASPLANTAMENT DE PROGENITORS HEMOPOÈTICS (TPH)

Objectiu del tractament.

Aconseguir hemoglobina > 12 g/dL.

Malalt candidat, criteris per iniciar el tractament.

Malalt en situació de manca d'empelt o barrera de grup després de trasplantament de progenitors hemopoètics (TPH).

S'ha de sol·licitar per via de l'ús compassiu.

Titulació de dosi i avaluació resposta.

Mateixos criteris de dosi, escalada o reducció i retirada que en la indicació d'anèmia induïda per quimioteràpia, tot i que no hi ha evidència independent.

Seguiment.

Avaluació cada 4 setmanes des de l'inici fins a ajustar la dosi, i després com a màxim avaluació i nova prescripció als 3 mesos.

Bibliografia.

- "Scientific Discussion EMEA 2004". (www.emea.eu).
- "Base de datos de medicamentos". Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2004.
- "Micromedex". Healthcare Series.
- "Monografia Aranesp®".
- "Monografia Eprex®".
- "Monografia Epopen®".
- "Monografia NeoRecormon®".
- "Cancer and treatment-related anemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology". V 1.2003. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
- "Cancer -related fatigue. Clinical Practice Guidelines in Oncology". V 1.2003. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org
- "Acute Myeloid Leukemia. Clinical Practice Guidelines in Oncology". V 1.2003. National

Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org

- Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A et al. "EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer". *European Journal of Cancer* 2004; 40: 2201-2216
- Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH et al. "Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology". *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-4107.
- "Guidelines Working Group of the UK Myeloma Forum on behalf of the British Committee for the Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma". *Br J Haematol* 2001; 115: 522-540.
- Auerbach M, Ballard H, Trout JR et al. "Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial". *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22: 1301-1307.
- Baron F, Sautois B, Baudoux E, et al. "Optimization of recombinant human erythropoietin therapy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation". *Exp Hematol* 2002; 30: 546-554.
- Blohmer JU, Wurschmidt F, Petry U et al. "6th interim analysis of a prospective, randomized, open and controlled AGO- and NOGGO-intergroup study: sequential adjuvant chemo-radiotherapy with vs without epoetin alfa for patients with high-risk cervical cancer". *Proc ASCO* 2003; Abstract 1798.
- Cascinu S, Fedeli A, Del Ferro E et al. "Recombinant human erythropoietin treatment in cisplatin-associated anemia: a randomized, double-blind trial with placebo". *J Clin Oncol* 1994; 12: 1058-1062.
- Case DC, Burkowski RM, Carey RW et al. "Recombinant human erythropoietin for anemic cancer patients on combination chemotherapy". *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 801-806.
- Casadevall N, Nataf J, Viron, et al. "Pure red-aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin". *N Engl J Med* 2002; 346: 469-75.

- Cazzola M, Beguin Y, Kloczko J et al. "Once-weekly epoetin beta is highly effective in treating anaemic patients with lymphoproliferative malignancy and defective endogenous erythropoietin production". *Br J Haematol* 2003; 122: 386-393.
- Cazzola M, Messinger D, Battistel V et al. "Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response". *Blood* 1995; 86: 4446-4453.
- Dammacco F, Silvestris F, Castoldi GL et al. "The effectiveness and tolerability of epoetin alfa in patients with multiple myeloma refractory to chemotherapy". *Int J Clin Lab Res* 1998; 28: 127-134.
- Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S. "Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anemia of multiple myeloma". *Br J Haematol* 2001; 113: 172-9.
- Del Mastro L, Venturini M, Lionetto R et al. "Randomized phase III trial evaluating the role of erythropoietin in the prevention of chemotherapy-induced anemia". *J Clin Oncol* 1997; 15: 2715-2721.
- Demetri GD, Kris M, Wade J et al. "Quality of life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study". *J Clin Oncol* 1998; 16: 3412-3425.
- Dusenbery KE, McGuire WA, Holt et al. "Erythropoietin increases hemoglobin during radiation therapy for cervical cancer". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 1079-1084.
- Fujimori Y, Kanamaru A, Saheki K, et al. "Recombinant human erythropoietin for late-onset anemia after allogeneic bone marrow transplantation". *Int J Hematol* 1998; 67:131-136.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB et al. "Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing". *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-2882.
- Gamucci T, Thorel MF, Frasca AM et al. "Erythropoietin for the prevention of anemia in neoplastic patients

- treated with cisplatin". *Eur J Cancer* 1993; 29^a: S13-S14.
- Garton JP, Gertz MA, Witzg TE et al. "Epoetin alfa for the treatment of anemia of multiple myeloma: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial". *Arch Intern Med* 1995; 155: 2069-2074.
 - Glaser CM, Millesi W, Kornek G et al. "Impact of hemoglobin level and use of recombinant erythropoietin on efficacy of preoperative chemoradiation therapy for squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 705-715.
 - Hedenus M, Hansen S, Taylor K et al. "Randomized dose-finding study of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies". *Br J Haematol* 2002; 119: 79-86.
 - Hedenus M, Adriansson M, San Miguel J et al. "Efficacy and safety of darbepoetin alfa in anaemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized, double-blind, placebo-controlled study". *Br J Haematol* 2003; 122: 394-403.
 - Henke M, Guttenberger R, Barke A et al. "Erythropoietin for patients undergoing radiotherapy: a pilot study". *Radiother Oncol* 1999; 50: 185-190.
 - Henke M, Laszig R, Rube C et al. "Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial". *Lancet* 2003; 362: 1255-60.
 - Henry DH, Brooks BJ, Case DC et al. "Recombinant human erythropoietin therapy for anemic cancer patients receiving cisplatin chemotherapy". *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 252
 - Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes." A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelosidplstic syndromes". *Br J Haematol* 1998; 103: 1070-1074.

- Kasper C, Zahner J, Sayer HG. "Recombinant human erythropoietin in combined treatment with granulocyte or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes". *J Cancer Res Clin Oncol* 2002; 128: 497-502.
- Kotasek D, Steger G, Faught W et al. "Darbepoetin alfa administered every 3 weeks alleviates anaemia in patients with solid tumours receiving chemotherapy; results of a double-blind, placebo-controlled, randomised study". *European Journal of Cancer* 2003; 39: 2026-2034.
- Kurz C, Marth C, Windbichler G et al. "Erythropoietin treatment under polychemotherapy in patients with gynecologic malignancies: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study". *Gynecol Oncol* 1997; 65: 461-466.
- Lavey RS, Dempsey WH. "Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radiation therapy". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1147-1152.
- Leyland-Jones B et al. "Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly". *Lancet Oncol* 2003; 4: 459-60.
- Link H, Boogaerts MA, Fauser AA, et al. "A controlled trial of recombinant human erythropoietin after bone marrow transplantation". *Blood* 1994; 84: 3327-3335.
- Littlewood TJ, Bajetta E, Nortier JW et al. "Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial". *J Clin Oncol* 2001; 19: 2865-2874.
- Ludwig H, Fritz E, Leitgeb C et al. "Prediction of response to erythropoietin treatment in chronic anemia of cancer". *Blood* 1994; 84: 1056-63.
- Ludwig H, Rai K, Blade J et al. "Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations". *Hematol J* 2002; 3: 121-30.

- Markman M, Reichman B, Hakes T et al. "The use of recombinant human erythropoietin to prevent carboplatin-induced anemia". *Gynecol Oncol* 1993; 49: 172-176.
- Machtay et al. "Definitive radiotherapy +/- erythropoietin for squamous cell carcinoma of the head and neck": Preliminary report of RTOG 99-03. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60 (Supl 1): S132.
- Oberhoff C, Neri B, Amadori D et al. "Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomized, controlled study". *Ann Oncol* 1998; 9: 255-260.
- Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R et al "Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. A randomized multicenter study". *Blood* 1996; 87: 2675-2682
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V et al. "Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombined human erythropoietin, epoetin beta, in hematologic malignancies". *J Clin Oncol* 2002; 2486-2494.
- Richard S, Schuster MW. "Stem cell transplantation and hematopoietic growth factors". *Curr Hematol Rep* 2002; 1: 103-109.
- Rizzo JD, Seidenfeld J, Piper M et al. "Erythropoietin: a paradigm for the development of practice guidelines". *Hematology* 2001; 10-30.
- Rodriguez JN et al. "Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: meta-analytical study". *Br J Haematol* 1995; 91: 254.
- Seidenfeld J, Piper M, Plamm C et al. "Epoetin treatment of anemia associated with cancer therapy: systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials". *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1204-14.
- Silberstein PT, Witzig TE, Sloan JA et al. "Weekly erythropoietin for patients with chemotherapy induced anemia: a randomized, placebo-controlled trial in the North Central Cancer Treatment Group". *Proc ASCO2002*; Abstract 1422.

- Silvestris F, Romito A, Fanelli P et al. "Long-term therapy with recombinant human erythropoietin in progressing multiple myeloma". *Ann Hematol* 1995; 70: 313-318.
- Sweeney PJ, Nicolae D, Ignacio L et al. "Effect of subcutaneous recombinant human erythropoietin in cancer patients receiving radiotherapy: final report of a randomized, open-labelled, phase II trial". *Br J Cancer* 1998; 77: 1996-2002.
- Ten Bokkel Huinink WW, de Swart CA, van Toorn DW et al. "Controlled multicentre study of the influence of subcutaneous recombinant human erythropoietin on anemia and transfusion dependency in patients with ovarian carcinoma treated with platinum-based chemotherapy". *Med Oncol* 1998; 15: 174-182.
- Thatcher N, De Campos ES, Bell DR et al. "Epoetin alpha prevents anemia and reduces transfusion requirements in patients undergoing primarily platinum-based chemotherapy for small cell lung cancer". *Br J Cancer* 1999; 80: 396-402.
- Vansteenkiste J et al. "Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy". *Journal of the National Cancer Institute* 2002, Vol. 94; 16: 1211-1220.
- Wallvik J, Stenke L, Bernell P et al. "Serum erythropoietin levels correlate with survival and independently predict response to erythropoietin treatment in patients with MDS". *Eur J Haematol* 2002; 68: 180-5.
- Welch RS, James RD, Wilkinson PM et al. "Recombinant human erythropoietin and platinum-based chemotherapy in advanced ovarian cancer". *Cancer J Sci Am* 1995; 1: 261.
- Wurning C, Windhager R, Schwameis E et al. "Prevention of chemotherapy-induced anemia by the use of erythropoietin in patients with primary malignant bone tumors (a double-blind, randomized, phase III study)". *Transfusion* 1996; 36: 155-159.

GUIA DE FACTORS ESTIMULANTS DE COLÒNIES (FEC-G) EN CÀNCER

Juliol 2004

Objectiu.

Desenvolupament d'una guia dels factors estimulants de colònies en el malalt amb càncer.

Metodologia.

- Revisió de l'evidència científica, graduació de l'evidència segons l'ASCO. S'accepta l'evidència nivell I o II.
- Discussió.
- Definició de la Guia.
- Avaluació per analitzar la repercussió de la implantació.
- Revisió cada 2 anys o quan aparegui una nova evidència.

Profilaxi primària.

No s'estableix la utilització rutinària de FEC-G en la profilaxi primària.

Se'n pot considerar la utilització per als malalts següents:

- Criteri dependent de la QT: malalts que reben quimioteràpia (QT) amb finalitat no pal·liativa amb una expectativa d'incidència de febre neutropènia (FN) superior al 40 %.

Els protocols quimioteràpics que tenen una expectativa de FN superior al 40 % són:

Malalts hematològics:

- LLA inducció i consolidació: protocol PETHEMA
- Linfoma Burkitt: protocol PETHEMA.
- Linfoma del mantell: Hyper-CVAD.
- LNH: CHOP/14.
- Malaltia Hodgkin: BEACOPP escalat.
- LMA inducció i consolidació (tractament amb FEC-G post-QT): protocol CETLAM. La utilització conjunta de FEC-G amb QT es considera investigacional.

- En els protocols ESHAP i DHAP cal fer un estudi per avaluar l'expectativa de febre neutropènica sense donar FEC-G.

Malalts amb tumors sòlids:

- T. germinal: Velp, EPI.
- CPCP: CA.
- Situacions especials (criteri dependent del malalt):
 - Malalts amb infecció activa greu.
 - Neutropènia prèvia a l'inici de la QT.
 - Malalts > 70 anys amb LNH o CPCP.
 - Malalts de SIDA amb limfomes.
 - Malalts amb quimioteràpia prèvia per un tumor previ.
 - Malalts que reben radioteràpia en > 20 % del moll de l'os.

Profilaxi secundària.

Després d'un episodi de neutropènia greu, la reducció de la dosi es considera l'opció terapèutica prioritària.

Es pot considerar la utilització de FEC-G en situacions de tractaments quimioteràpics en malalties curables i/o en els malalts en què, havent fet ja una primera reducció de dosi, una reducció addicional podria afectar l'eficàcia del tractament.

Estan publicats estudis contradictoris que avaluen la relació entre supervivència o temps lliure de malaltia i manteniment de la intensitat de dosi amb suport de FEC-G.

Tractament de la febre neutropènica.

No es recomana la utilització rutinària de FEC-G en els malalts amb febre neutropènica (< 500/mcl) però es pot avaluar la utilització en malalts amb alt risc de complicacions i mal pronòstic infeccios:

- Neutropènia profunda (< 100/mcl) i/o prolongada (> 7 dies).
- Xoc sèptic.
- Infecció fúngica invasora.
- Pneumònia.

Trasplantament autòleg de progenitors hematopoètics.

Els FEC-G estan indicats per accelerar la recuperació després del trasplantament de progenitors hematopoètics.

S'inicia el tractament del dia +5 al +7.

Trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics.

La utilització de FEC-G en aquest tipus de trasplantament s'ha de fer en protocol d'investigació.

Quadre resum

Indicació	Inici tractament	Fàrmac	Durada tt (dies)	Dosi**	Via adm.
Profilaxi 1a	2-6 dies després de QT	Segons patologia G-CSF - T. germinals - LLA i LMA - Limfoma NH i H - Situacions especials: Malalts amb infecció activa greu Neutropènia prèvia a l'inici de la QT	7-10* filgrastim/lenograstim	5 µg/kg/24 h	SC
Profilaxi 2a	2-6 dies després de QT	PEG-GCSF - Malalts > 70 anys amb LNH - Malalts de SIDA amb limfoma - Malalts que reben CHOP-14	1 dia PEG-filgrastim	6 mg	SC
Tractament	-	G-CSF	7-10* filgrastim/lenograstim	5 µg/kg/24 h	SC
TAMO auto	5-7 dies postTAMO	G-CSF	Fins neutròfils > 1.000 per 1 dia Fins neutròfils > 1.000 per 2 dies	5 µg/kg/24 h 5 µg/kg/24 h	SC SC

* Cal fer un estudi prospectiu i observacional amb l'objectiu de definir la durada del tractament. La metodologia és fer un hemograma el dia 5 en un grup de malts seleccionats.

** Segons pes del malalt amb arrodoniment a la dosi dels vials: Filgrastim: pes < 75 kg: 300 mcg/24 h i pes > 75 kg: 480 mcg/24 h. Lenograstim: pes < 65 kg: 263 mcg i pes 65-85 kg: 263 mcg+105 mcg i pes > 85 kg: 2 vials 263 mcg. PEG-filgrastim: 6 mg.

Mobilització de progenitors hematopoètics.

Factors que afecten el resultat de la mobilització:

- Limfoma NH:
 - Nombre de règims administrats prèviament.
 - Radioteràpia prèvia de camp estès.
 - Anàlegs de purines (fludarabina).
 - Afectació del moll de l'os.
 - Sexe femení.
 - Grau de malignitat baix.
- Malaltia de Hodgkin:
 - Administració prèvia d'alquilants.
 - Múltiples règims de QT previs.
 - Radioteràpia prèvia de camp estès.
- Mieloma múltiple:
 - Exposició prèvia a melfalà o diverses línies de QT.
 - Recòmpte baix de leucòcits i plaquetes.
 - Interval inici tractament-mobilització > 6 mesos.
- LMA:
 - Edat avançada.
 - Trets mieloidisplàstics.
- Donants sans:
 - Edat.
 - Esquema d'administració G-CSF (millor cada 12 hores).

Pautes de mobilització:

- Autotrasplantament:
 - 1a línia: G-CSF 5 μ /kg/12 h o ciclofosfamida 1,5 g/m² + G-CSF 5 μ /kg/24h.
 - En presència de factors que afectin la mobilització: G-CSF 10 μ /kg/12 h o ciclofosfamida 1,5 g/m² o una altra quimioteràpia + G-CSF 5 μ /kg/12 h.
- Donants sans:
 - G-CSF 5 μ g/kg/12 h o G-CSF 8-10 μ g/kg/12 h si el pes del receptor és superior al del donant. S'ha de demanar el consentiment informat al donant.

Bibliografia.

- Alonzo TA et al. "Impact of granulocyte colony-stimulating factor use during induction for acute myelogenous leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group". *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 627-35.
- Appelbaum FR. "Use of granulocyte colony-stimulating factor following hematopoietic cell transplantation: does haste make waste?". *J Clin Oncol* 2004; 22: 390-391.
- "Base de datos de medicamentos". Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos 2003.
- Bennett CL et al. "Cost analysis of filgrastim for the prevention of neutropenia in pediatric T-cell leukemia and advanced lymphoblastic lymphoma: a case for prospective economic analysis in cooperative group trials". *Med Pediatr Oncol* 2000; 34: 92-6.
- Bönig H et al. "Glycosilated vs non-glycosilated granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-results of a prospective randomised monocentre study". *Bone Marr Trans* 2001; 28: 259-264.
- Bonadonna G et al. "Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years follow-up". *N Engl J Med* 1995; 332: 901-906.
- Crawford i col.l. "A phase II multicycle trial of pegfilgrastim compared to filgrastim after myelosuppressive chemotherapy. (abstract 922)". 9TH World Conference on Lung Cancer.
- Green i col.l. "A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy". *Ann Oncol* 2003; 14: 29-35.
- FDA (www.fda.gov).
- "Guidelines on the use of colony-stimulating factors in haematological malignancies". *Br J Haematol* 2003; 123: 22-33.
- Harausseau JL et al. "Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est

- Leucémies Aigues Myeloblastiques". J Clin Oncol 2000; 18: 780-7.
- Holmes i col.l. "Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer". J Clin Oncol 2002; 20: 727-731.
 - Hughes WT et al. "2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer". Clin Infe Dis 2002; 34: 730-51.
 - Leonard RCF et al. "Impact of neutropenia on delivering planned adjuvant chemotherapy: UK audit of primary breast cancer patients". Br J Cancer 2003; 89: 2062.
 - Little MA et al. "A randomised study of prophylactic G-CSF following MRC UKALL XI Intensification Regimen in childhood ALL and T-NHL". Med Pediatr Oncol 2002; 38: 98-103.
 - Löwenberg B et al. "Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia". N Engl J Med 2003; 349: 743-52
 - Micromedex. Healthcare Series. "Monograph of PEGfilgrastim".
 - Micromedex. Healthcare Series. "Monograph of Filgrastim".
 - "Monografia Euprotin ®".
 - "Monografia Granocyte ®".
 - "Monografia Neulasta ®".
 - "Monografia Neupogen ®".
 - Nabholtz JM et al. "Phase III trial comparing granulocyte colony-stimulating factor to leridistim in the prevention of neutropenic complications in breast cancer patients treated with docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide: results of the BCIRG 004 trial". Clin Breast Cancer 2002; 3: 268-75.
 - Omura GA et al. "Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an intergroup study". J Clin Oncol 2003; 21: 2843-2848.

- Ösby E et al. "CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial". *Blood* 2003; 101: 3840-48.
- Ozer H et al. "2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines". *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-3585.
- Paridaens R et al. "Delivering optimal adjuvant chemotherapy in primary breast cancer: the role of rHuG-CSF". *Eur J Cancer* 2003; Suppl 9: 1-12.
- Pfreundschuh M et al. "2-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL". *Blood on line* 2004; March 11.
- Rahiala J et al. "Prospective and randomized comparison of early versus delayed prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) in children with cancer". *Med Ped Oncol* 1999; 32: 326-330.
- "Recommendations for the application of hematopoietic growth factors (hGFs)". *ESMO Guidelines Task Force*. April 2002.
- Remick SC et al. "Oral Combination chemotherapy in conjunction with filgrastim in the treatment of AIDS-related non-hodgkin's lymphoma: evaluation of the role of G-CSF; quality-of-life analysis and long-term follow-up". *Am J Hemat* 2001; 66: 178-188.
- Repetto L et al. "Guías del Grupo de trabajo de la EORTC para el uso de factores estimuladores de colonias en pacientes de edad avanzada con cáncer". *Eur J Cancer (Ed Española)* 2003; 3: 259-264.
- Ringdén O et al. "Treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia increases the risk of graft-versus-host disease and death: a study from the acute leukemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation". *J Clin Oncol* 2004; 22: 416-423.
- Rusthoven J et al. "Use of granulocyte colony-sti-

mulating factor (G-CSF) in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for the treatment of cancer. Cancer Care Ontario Program". Practice Guidelines No 12-2.

- Scientific Discussion EMEA 2002. (www.emea.eu).
- Shogan i col.l. "Pegfilgrastim shows safety and efficacy similar to filgrastim in elderly patients with breast cancer (abstract 260)". ASCO Meeting; 2002.
- "The use of chemotherapy and growth factors in older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive histology non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Care Ontario Program". Practice Guidelines Report 6-7.
- Viens P et al. "Randomized, controlled, dose-range study of Ro 25-8315 given before and after a high-dose combination chemotherapy regimen in patients with metastatic or recurrent breast cancer patients". J Clin Oncol 2001; 20: 24-36.
- Vose i col.l. "Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma". J Clin Oncol 2003; 21: 514-519.
- Yoshida M et al. "Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Kanetsu Hematological Disease and Infection Study".

GUIA DE PROFILAXI I TRACTAMENT DE LA INFECCIÓ FÚNGICA EN EL MALALT NEUTROPÈNIC ONCOHEMATOLÒGIC

Gener 2005

Introducció.

Les infeccions fúngiques invasores s'observen en un 10-50 % de malalts amb neutropènia o receptors d'un TPH i poden comportar una mortalitat al voltant del 50 %. *Candida spp.* i *Aspergillus spp.* són els microorganismes més freqüents, seguits de *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* i *Paecilomyces*, *Exophilia*, *Bipolaris*, *Alternaria*, mucorals i fongs llevaduriformes (*Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Malassezia* i *Rhodotorula*). Si bé la taxa de mortalitat per infecció fúngica invasora per *Aspergillus spp.* no ha variat durant la darrera dècada (68-95 %) sí que hi ha hagut una disminució substancial de la mortalitat deguda a la infecció invasora per *Candida spp.* (20-40 %) des de la introducció de fluconazol a les pautes de profilaxi.

La infecció per *Candida spp.* sol ser endògena, atès que s'origina a partir de llevats que colonitzen la pell i les mucoses. Els factors de risc que predisposen a la infecció són:

- Pèrdua de la integritat de les mucoses (mucositis)
- Intensitat i durada de la neutropènia ($< 0,1 \times 10^9/l$ i més de 7 dies).
- Ús d'antibiòtics d'ampli espectre.
- Episodis de bacterièmia.
- Nutrició parenteral.
- Tractament amb glucocorticoides.

La infecció per *Aspergillus spp.* o altres fongs filamentosos és exògena, és a dir, el contagi es produeix per inhalació d'espores. Per tant, és rara en el pacient que es trobi en una habitació amb filtres d'aire d'alta eficiència (flux laminar, HEPA). Els principals factors de risc són:

- Neutropènia.
- Tractament amb glucocorticoides.
- Malaltia de l'empelt contra l'hoste.
- Infusió de limfòcits del donant en el TPH al·logènic.

Per la importància de la morbimortalitat relacionada amb aquest tipus d'infecció i per l'aparició de nous tractaments els últims temps, la Comissió Farmacoterapèutica de l'Institut Català d'Oncologia s'ha plantejat la creació d'un grup de treball per desenvolupar una guia de la profilaxi i el tractament de la infecció fúngica en el grup de malalts neutropènics oncohematològics.

Objectiu.

Desenvolupament d'una guia de la profilaxi i el tractament de la infecció fúngica en el malalt neutropènic oncohematològic.

Metodologia.

- Revisió de l'evidència científica, graduació de l'evidència segons l'ASCO. S'accepta evidència nivell I o II.
- Discussió.
- Definició de la Guia.
- Avaluació per analitzar la repercussió de la implantació.
- Revisió cada 2 anys o quan aparegui una nova evidència.

Profilaxi de la infecció fúngica en el malalt neutropènic oncohematològic.

Definició dels graus de risc d'infecció fúngica segons factors (veg. la taula 1):

- Alt risc enfront d'*Aspergillus spp.*= candidats a profilaxi amb itraconazol.
 - Malalts neutropènic en habitacions sense aire filtrat i amb neutropènia esperada de > 2 setmanes o tractament amb corticosteroides prolongat (> 20 mg/dia) (s'inclouen els malalts amb EICH agut grau ≥ 2 o crònic extens).

En aquests malalts amb neutropènia esperada de > 2 setmanes s'ha d'incloure paral·lelament la determinació de galactomannà en sang dos cops a la setmana (dilluns i dijous) amb l'objectiu no d'ajudar a la decisió terapèutica sinó d'estudi observacional de factors predictius d'infecció per *Aspergillus*.

Posologia: 2,5 mg/kg/12h susp. oral, administració fora dels menjars (veg. l'annex 1).

- Alt risc enfront de *Candida spp.* = candidats a profilaxi amb fluconazol.
 - Malalts amb neutropènia esperada de > 7 dies .
Posologia: 200-400 mg/dia en una única presa (3-12 mg/kg/dia) oral.
- Baix risc = no es considera candidata a profilaxi antifúngica.
 - Malalts no inclosos en els grups anteriors.

L'inici de la profilaxi antifúngica es recomana que sigui el dia d'acabament del tractament quimioteràpic per evitar la presentació d'interaccions (veg. l'annex 3).

Tractament empíric o febre d'origen desconegut (FOD) (infecció no documentada en el malalt neutropènic).

- Definició de la situació clínica:
Malalt amb > 5 dies de febre amb neutropènia (< 0,5.10⁹/l) i amb cobertura amb antibacterians d'ampli espectre.
- Mesures diagnòstiques:
 - Hemocultiu.
 - Els cultius de qualsevol altra focalitat infecciosa.
 - Frotis nasal.
 - Galactomannà en sang (amb l'objectiu no d'ajuda a la decisió terapèutica sinó d'estudi observacional de factors predictius d'infecció per *Aspergillus*).
 - TAC (s'ha de fer amb la màxima urgència, però no s'ha d'esperar a iniciar al tractament quan s'hagi fet).
- Mesures terapèutiques (veg. la taula 1).
 - Malalts sense profilaxi prèvia i malalts amb profilaxi prèvia amb azoles: amfotericina B desoxicolat 1 mg/kg/dia EV fins a les 24 hores posteriors a la recuperació de neutròfils (>0,5.10⁹/l).
- Modificacions:
 - Insuficiència renal (ClCr < 50 ml/m o increment del valor de creatinina dues vegades el seu valor basal prèvia a l'inici amb amfotericina B desoxicolat) o intolerància a amfotericina B desoxico-

lat: amfotericina complex lipídic (Abelcet ®) 3 mg/kg/dia EV o amfotericina B liposomal 3 mg/kg/dia EV o itraconazol EV o caspofungina (consulta prèvia en cas d'indicar itraconazol o caspofungina).

Tractament de l'aspergil·losi invasora.

Definició dels tractaments segons mesures terapèutiques prèvies (veg. la taula 1):

- Malalt sense risc (sense profilaxi) i que no ha estat tractat per FOD (malaltia de debut): voriconazol EV.*
- Malalt de baix risc (sense profilaxi) i que ha rebut per FOD fluconazol: voriconazol EV.*
- Malalt d'alt risc (profilaxi amb fluconazol) i que ha rebut per FOD amfotericina B desoxicolat: voriconazol EV.*
- Malalt d'alt risc (profilaxi amb itraconazol) i que ha rebut per FOD amfotericina B desoxicolat: caspofungina (dosi inicial: 70 mg EV, i dosi continuació: 50 mg EV). En cas de "no resposta"*** en 48 hores cal avaluar l'associació.
- Malalt amb insuficiència hepàtica: amfotericina B complex lipídic 5 mg/kg/dia EV.***
- Malalt amb insuficiència renal (ClCr < 50 ml/m) no es pot administrar voriconazol EV ja que es produeix acumulació de l'excipient de la presentació EV (sulfobutil eter betaciclodextrina, SBECD). En aquesta situació, si el malalt té la via oral disponible, la primera elecció és voriconazol via oral. Si el malalt no tolera la via oral, les alternatives són amfotericina B complex lipídic 5 mg/kg/dia EV*** o caspofungina (dosi inicial: 70 mg EV i dosi continuació: 50 mg EV).

* Posologia voriconazol: Els tractaments amb voriconazol s'han d'iniciar per via EV almenys 7 dies, per després, si la situació del malalt ho permet, FER EL PAS A VIA ORAL (ja que té una biodisponibilitat molt bona: 96 %).

- Dosi d'atac: 6 mg/kg/12 h per 2 dosis.

- Dosi de continuació: 4 mg/kg/12 h.

** La "no-resposta" es defineix com: persistència de febre, insuficiència respiratòria, progressió clínica, progressió radiològica, alteració de la consciència o sagnat pulmonar.

*** Si no hi ha disponibilitat d'amfotericina B complex lipídic, s'administra amfotericina B liposomal (Ambisome ®) 3 mg/kg/dia EV.

Taula 1.**Definició de la profilaxi d'infecció fúngica, tractament empíric i d'aspergil·losi invasora segons factors de risc.**

Grau de risc	Profilaxi	Tractament empíric	Tractament aspergil·losi invasora
Baix risc	No	Amfotericina B desoxicolat	Voriconazol
Alt risc enfront de <i>Candida spp.</i>	Fluconazol	Amfotericina B desoxicolat	Voriconazol
Alt risc enfront d' <i>Aspergillus spp.</i>	Itraconazol	Amfotericina B desoxicolat	Caspofungina

Tractament de la candidiasi invasora

1. Candidèmia.

En candidèmia es recomana la retirada del catèter venós central (CVC) en les situacions següents:

- Aïllament de *Candida parapsilosis*.
- Flebitis, cel·lulitis o signes d'infecció en el lloc d'inserció del CVC.
- Criteris de sèpsia greu o xoc sèptic.
- Candidèmia persistent o recurrent a les 72 hores d'iniciat un tractament correcte.
- Factors de risc per desenvolupar endocarditis infecciosa (vàlvula protètica, endocarditis prèvia).

Definició dels tractaments segons mesures terapèutiques prèvies:

- Malalt clínicament estable i sense profilaxi prèvia amb azoles: fluconazol 6 mg/kg/dia.
 - Si és un malalt amb insuficiència hepàtica: amfotericina B desoxicolat 0,7 mg/kg/dia EV.
 - Si no hi ha resposta: amfotericina B desoxicolat.
- Malalt clínicament inestable i/o que ha rebut profilaxi prèvia amb azoles: amfotericina B desoxicolat 0,7 mg/kg/dia EV.
 - Si és un malalt amb insuficiència renal (ClCr < 50ml/m): amfotericina B complex lipídic 5 mg/kg/dia o caspofungina. Si no disponibilitat d'amfotericina B complex lipídic: amfotericina B liposomal (Ambisome ®) 3 mg/kg/dia EV.
 - Si no hi ha resposta: caspofungina.

Durada del tractament: 2 setmanes des de negativització dels cultius i en malalt neutropènic com a mínim fins a recuperació de neutròfils.

2. Candidiasi sistèmica.

Definició dels tractaments segons mesures terapèutiques prèvies:

- Malalt clínicament inestable i/o que ha rebut profilaxi prèvia amb azoles: amfotericina B desoxicolat 0,7 mg/kg/dia EV.
 - Si és un malalt amb insuficiència renal (ClCr < 50 ml/m): amfotericina B complex lipídic 5 mg/kg/dia o caspofungina. Si no hi ha disponibilitat d'amfotericina B complex lipídic: amfotericina B liposomal (Ambisome ®) 3 mg/kg/dia EV.

- Si no hi ha resposta: caspofungina.

Durada del tractament: 2 setmanes des de la negativització dels cultius i en malalt neutropènic com a mínim fins a la recuperació de neutròfils.

3. Candidiasi sistèmica crònica o hepatoesplènica.

Definició dels tractaments segons mesures terapèutiques prèvies:

- Malalt clínicament estable i sense profilaxi prèvia amb azoles: fluconazol 6 mg/kg/dia.
 - Si és un malalt amb insuficiència hepàtica: amfotericina B desoxicolat 0,7 mg/kg/dia EV.
 - Si no hi ha resposta: amfotericina B desoxicolat.

En les tres situacions descrites (candidèmia, candidiasi sistèmica i candidiasi sistèmica crònica o hepatoesplènica):

- Quan es coneix el resultat del cultiu s'ha d'adaptar el tractament al resultat. En microorganismes sensibles al fluconazol, és el fàrmac de primera elecció i, en resistents, ho és l'amfotericina B desoxicolat.
- Si el malalt està amb tractament amb fluconazol, es farà el pas a via oral quan el malalt estigui clínicament estable i faci 48-72 hores que no tingui febre.

Bibliografia.

- Ally R, Schürmann, Kreisel W i col·l. "A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients". *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 1447-54.
- "Base de datos de medicamentos". Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2003.
- Bennett JE, Powers J, Walsh T i col·l. "Forum report: issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients". *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36.
- Boogaerts M, Winston D, Bow EJ i col·l. "Intravenous and oral itronazole versus amphotericin B deoxycolate as empirical antifungal therapy for persis-

- tent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy". *Ann Intern Med* 2001; 135: 412-422.
- Bowden R, Chandrasekar P, White MH i col·l. "A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for the treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients". *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 359-66.
 - Caillot D. "Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole for the treatment of amphotericin-B-refractory invasive pulmonary aspergillosis". *Acta Haematol* 2003; 109: 111-118.
 - "Caspofungin: new preparation. A last resort in invasive aspergillosis". *Prescrire Int* 2002; 11: 142-3.
 - Denning DW, Ribaud P, Milpied N i col·l. "Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis". *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 563-71.
 - Denning DW. *Aspergillus Species. A: Mandell: "Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed"*, Churchill Livingstone Inc.
 - Documento de consenso: "Infección en el paciente neutropénico SIMC-PETHEMA (document preliminar)", València, noviembre 2003.
 - Dykewicz CA. "Summary of the Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients". *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33: 139-44.
 - Edwards JE. *Candida Species. A: Mandell: "Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed"*, Churchill Livingstone Inc.
 - Ellis M, Spence D, de Pauw B i col·l. "An EORTC international multicenter randomized trial comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis". *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27: 1406-12.
 - FDA (www.fda.gov).
 - Gavaldà J, Ruiz I, MICOMED i GESITRA i SEIMC. "Recomendaciones para el tratamiento de la infección fúngica invasora: infección fúngica por *Candida* spp. ". *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 571-8.

- Gavaldà J, Ruiz I, MICOMED i GESITRA i SEIMC. "Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* spp. ". *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003; 21: 498-508.
- Groll AH, Walsh TJ. "Caspofungin: pharmacology, safety and therapeutic potential in superficial and invasive fungal infections".
- Herbrecht R, Denning D, Patterson T i col·l. "Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis". *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
- Hiemenz i col·l. "Efficacy of caspofungin as salvage therapy for invasive aspergillosis compared to standard therapy in a historical cohort". Comunicació 22. ICAAC. Washington, EUA, març 2001.
- Hoang A. "Caspofungin acetate: an antifungal agent". *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1206-14.
- Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP i col·l. 2002 "Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer". *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34: 730-51.
- Keating GM, Jarvis B. "Caspofungin". *Drugs* 2001; 61: 1121-9.
- Lacy C, Armstrong L, Goldman M, Lance L. Drug "Information Handbook Lexi-Comp Inc, 2003".
- Maertens J i col·l. "Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, lipid formulations or azoles. Comunicació 1103. 40th ICAAC (Interscience Conference on Antimicrobial agents and Chemotherapy)". Toronto, Canadà. Setembre, 2000.
- Marr KA, Crippa F, Leisenring W i col·l. "Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in allogeneic stem cell transplant patients". *Blood* 2004; 103: 1527-33.
- Micromedex. Healthcare Series. "Monograph of Caspofungin". "Monograph Voriconazole". "Monograph Fluconazole". "Monograph Itraconazole". "Monograph Amphotericin".
- "Monografía Caspofungin ®".

- “Monografia Vfend®”.
- Mora-Duarte i col-l. “Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis”. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
- Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ i col-l. “Voriconazole treatment for less-common, emerging or refractory fungal infections”. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 36: 1122-31.
- Pizzo PA. “Empirical therapy and prevention of infection in the immunocompromised host. A: Mandell: Principles and Practice of Infectious Diseases 5th ed.”, Churchill Livingstone Inc.
- Rex JH, Walsh TJ, Sobel i col-l. “Practive Guidelines for the treatment of Candidiasis”. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 662-78.
- “Scientific Discussion EMEA 2000”. (www.emea.eu).
- Sobel JD for the Mycoses Study Group. “Practice Guidelines for the treatment of fungal infections”. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 652-657.
- Stevens DA, Kan VL, Judson MA i col-l. Practice “Guidelines for Diseases caused by *Aspergillus*”. *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 696-709.
- Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG i col-l. “A randomized double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis”. *Am J Med* 2002; 113: 294-9.
- Walsh TJ, Pappas P, Drew MD i col-l. “Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever”. *N Engl J med* 2002; 346: 225-34.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR i col-l. “Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia”. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391-402.
- Winston DJ, Maziarz RT, Pranatharthi H i col-l. “Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogenic hematopoietic stem-cell transplant recipients”. *Ann Intern Med* 2003; 138: 705-713.

05

INDICACIONS APROVADES PER L'AEM I FDA DELS AGENTS CITOSTÀTICS

Data última actualització: 15/02/05.

L01. CITOSTÀTICS

L01A_AGENTS ALQUILANTS

CITOSTÀTICS	INDICACIÓ AEM/EMEA/BOT	INDICACIÓ FDA
L01AA. MOSTASSES NITROGENADES		
Ciclofosfamida BOT	Malaltia de Hodgkin Limfoma maligne Mieloma múltiple Leucèmia Micosi fungoide Neuroblastoma Càncer d'ovari Càncer de mama Retinoblastoma Immunosupressor (trasplantament d'òrgans i malalties autoimmunes)	Malaltia de Hodgkin Limfoma no Hodgkin Mieloma múltiple Leucèmies Limfoma de cèl·lules T cutànies Neuroblastoma Càncer d'ovari Càncer de mama Retinoblastoma
Clorambucil BOT	Leucèmia limfoide crònica Limfoma maligne Malaltia de Hodgkin Macroglobulinèmia Policitèmia vera Càncer d'ovari Síndrome nefròtic	Leucèmia limfoide crònica Limfoma no Hodgkin Malaltia de Hodgkin

Ifosfamida BOT	Càncer de cèl·lules germinals de testicle Sarcoma de teixits tous i ossis Càncer de bufeta Càncer de pulmó Càncer de cèrvix Càncer d'ovari	Càncer de cèl·lules germinals de testicle (3a línia)
Melfalan BOT	Melanoma maligne de les extremitats Sarcoma localitzat de teixits tous Mieloma múltiple Càncer d'ovari Neuroblastoma a la infància	Mieloma múltiple (dosis altes amb trasplantament autòleg de cèl·l. mare) Càncer d'ovari no resecable
Trofosfamida BOT	Malaltia de Hodgkin Limfoma maligne Mieloma múltiple Leucèmia Micosi fungoide Neuroblastoma Càncer d'ovari Càncer de mama Retinoblastoma	
L01AB. ALQUILSULFONATS		
Busulfan (oral) BOT	Leucèmia mieloide crònica Trombocitosi Policitèmia vera Tractament previ a trasplantament de medul·la òssia	Leucèmia mieloide crònica Juntament amb ciclofosfamida forma part del règim de condicionament per al trasplantament de cèl·lules mare en pacients amb LMC
Busulfan (EV) EMEA	Condicionament previ al trasplantament de cèl·l. progenitores hematopoètiques en pacient adult seguit de ciclofosfamida	
L01AC. ETILENOIMINES		
Tiotepa BOT	Càncer de bufeta Càncer d'ovari Càncer de mama	Càncer de bufeta Càncer d'ovari Càncer de mama Malaltia de Hodgkin en l'adult
L01AD. NITROSOUREES		
Carmustina		Tumors cerebrals (en adjuvència): glioblastoma, astrocitoma anaplàstic Mieloma múltiple Malaltia de Hodgkin Limfomes no Hodgkin
Carmustina implants Fitxa tècnica AEM, 1999	Glioblastoma múltiple recurrent (adjuvant en cirurgia)	Glioma maligne d'alt grau acabat de diagnosticar al costat de cirurgia i radiació Glioblastoma multiforme recurrent adjunt a cirurgia
Estreptozocina Fitxa tècnica, prospecte, 2003		Carcinoma metastàtic dels illots pancreàtics

Fotemustina Fitxa tècnica AEM 1999	Melanoma maligne disseminat. (incloent-hi localitzacions cerebrals)	
Lomustina Fitxa tècnica medicament U.K.	En combinació amb radioteràpia o cirurgia com a part d'un règim QT múltiple en: Tumor cerebral (primari o metastàtic) Càncer de pulmó cèl.l. petita Malaltia de Hodgkin Melanoma maligne 2a línia en limfoma no Hodgkin, tumors GI, renal, testicular, ovàric, de cèrvix i de mama	Limfoma de Hodgkin Tumors cerebrals en recaiguda després de radioteràpia
L01AX. ALTRES AGENTS ALQUILANTS		
Dacarbacina Fitxa tècnica AEM 2003	Melanoma maligne metastàtic Malaltia de Hodgkin avançada Sarcoma de teixits tous en adults excepte mesotelioma i sarcoma de Kaposi	Melanoma metastàtic maligne Malaltia de Hodgkin
Temozolomida EMEA, 2004	Glioma maligne (glioblastoma o astrocitoma) que presenta progressió després de teràpia estàndard	Astrocitoma i glioblastoma després de tractament fallit amb procarbazina i una nitrosourea

L01B_ANTIMETABÒLITS

CITOSTÀTICS	INDICACIÓ AEM/EMEA/BOT	INDICACIÓ FDA
L01BA. ANÀLEGS DE L'ÀCID FÒLIC		
Metotrexat Fitxa tècnica AEM: última autorització 1990, última revisió del text 2004	Leucèmia limfoide aguda i leucèmia mieloide aguda Limfoma no Hodgkin Càncer de mama Coriocarcinoma (neoplàsia trofoblàstica gestacional) Sarcoma ossi Tumors epidermoides de cap i coll Càncer de pulmó de cèl.l. petites Càncer de bufeta Micosi fungoide Artritis reumatoide, psoriasi, poliomiositi, sarcoidosi, síndrome de Reiter	Leucèmia limfoide aguda Coriocarcinoma Càncer de mama Psoriasi Artritis reumatoide Càncer de cap i coll Limfoma de Burkitt Osteosarcoma no metastàtic
Pemetrexed EMEA	Mesotelioma pleural maligne no resecable en pacients naïve en combinació amb cisplatí Càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en monoteràpia 2a línia	Mesotelioma pleural maligne no resecable en combinació amb cisplatí Càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic en monoteràpia 2a línia

Raltitrexed Càncer colorectal avançat
 Fitxa tècnica quan la teràpia amb
 AEM 2001, 5-FU+LV és inacceptable
 text revisat o inadequada
 2002

L01BB. ANÀLEGS DE LA PURINA

Cladribina Fitxa tècnica medicament, 1998	Tricoleucèmia activa Leucèmia limfoide crònica de les cèl·l. B, en pacients que no hagin respost a un tractament amb un règim estàndard que contingui almenys un agent alquilant o la malaltia de la qual hagi progressat durant aquest tractament o després	Tricoleucèmia activa
Fludarabina fostat IV Fitxa tècnica AEM 1995, última revisió 2003	Leucèmia limfocítica crònica de cèl·lules B (LLC-B) - Tractament inicial en pacients amb malaltia avançada, estadis de Rai III/IV (estadi de Binet C), o en estadis de Rai I/II (estadi de Binet A/B) si el pacient presenta símptomes relacionats amb la malaltia, insuficiència medul·lar progressiva, hepatoesplenomegàlia o limfadenopaties massives o progressives, increment de la xifra de limfòcits en sang perifèrica de més del 50 % en dos mesos o duplicació de la xifra de limfòcits prevista en menys de 12 mesos - Després d'una 1a línia de tractament en pacients amb suficient reserva medul·lar	Leucèmia limfocítica crònica de cèl·lules B en pacients que no responen al tractament o la malaltia dels quals ha progressat durant el tractament estàndard que contingui, almenys, un agent alquilant.
Fludarabina fostat oral Fitxa tècnica AEM 2002	Leucèmia limfocítica crònica de les cèl·l. B, amb suficient reserva medul·lar que no hagin respost o la malaltia de la qual hagi progressat durant o després d'un tractament que inclogui, almenys, un agent alquilant	
Mercap- topurina BOT	Leucèmia limfoide aguda Leucèmia mieloide aguda o mielomonocítica aguda Malaltia inflamatòria intestinal (mal. de Crohn, colitis ulcerosa)	Leucèmia limfoide aguda Leucèmia mieloide aguda o mielomonocítica aguda

Tioguanina	Leucèmia limfoide aguda	Leucèmia mieloide aguda
Fitxa tècnica	Leucèmia mieloide aguda	
AEM 2003	Leucèmia mieloide crònica granulocítica	

L01BC. ANÀLEGS DE LA PIRIMIDINA

Capecitabina EMA, 2004	Càncer colorectal metastàtic (1a línia monoteràpia) Càncer de mama avançat o metastàtic en combinació amb docetaxel després de fallada de teràpia prèvia que contingui una antraciclina Càncer de mama localment avançat o metastàtic en monoteràpia després de fallada de teràpia que contingui taxans i antraciclins o quan la teràpia amb antraciclins no estigui indicada	Càncer colorectal metastàtic (1a línia) Càncer de mama metastàtic en combinació amb docetaxel, després de fallada de teràpia prèvia que contingui una antraciclina Càncer de mama metastàtic en monoteràpia després de teràpia que contingui paclitaxel i/o antraciclins o quan la teràpia amb antraciclins no estigui indicada
Citarabina BOT	Leucèmia mieloide aguda Leucèmia mieloide crònica Leucèmia limfoide aguda Leucèmia meníngea Eritroleucèmia Limfoma no Hodgkin en nens	Leucèmia mieloide aguda Leucèmia mieloide crònica Leucèmia limfoide aguda Leucèmia meníngia
Citarabina liposòmica EMA, 2004	Tractament intratecal de meningitis limfomatososa	
Fluorouracil Fitxa tècnica AEM 2000, revisió text 2002	Com a monoteràpia o teràpia combinada en: Tractament pal·liatiu, adjuvant i coadjuvant del càncer de mama, esòfag, estómac, fetge, còlon i recte Tractament pal·liatiu del càncer de cap i coll, bufeta, ronyó, pròstata, cèrvix, endometri, ovari i pàncrees	Tractament pal·liatiu de: Càncer del tracte gastrointestinal (TGI) Càncer de mama

Gemcitabina Fitxa tècnica laboratori, última revisió abril, 2004	Càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic Adenocarcinoma de pàncrees localment avançat o metastàtic Càncer de pàncrees refractari a 5-fluorouracil Càncer de bufeta localment avançat o metastàtic, en associació amb cisplatí Càncer de mama no susceptible de cirurgia, metastàtic o localment avançat en combinació amb paclitaxel en pacients que han rebut un tractament previ adjuvant o neoadjuvant El tractament previ ha d'haver inclòs una antraciclina (si no està contraindicada) En combinació amb carboplatí en el tractament de pacients amb carcinoma epitelial d'ovari recurrent que hagin recaigut almenys 6 mesos després d'un tractament basat en platí	Càncer de mama metastàtic en combinació amb paclitaxel com a 1a línia després del fracàs de QT adjuvant prèvia que contingui antraciclines Càncer de pulmó no microcític en combinació amb cisplatí en 1a línia en no resecable, localment avançat (estadi IIIA o IIIB) o metastàtic (estadi IV) Adenocarcinoma pancreàtic en 1a línia en localment avançat no resecable (estadi II o III) o metastàtic (estadi IV); en pacients prèviament tractats amb 5-FU
Tegafur Fitxa tècnica AEM, última revisió 2002	Càncer d'estòmac, pàncrees, colorectal avançats o recurrents Càncer de mama metastàtic Càncer de bufeta Tumors de cap i coll avançats (estadis III i IV) S'utilitza en tractament pal·liatiu, per a la profilaxi de recurrències quan la cirurgia o altres mètodes han fracassat	
UFT (tegafur 100 mg + uracil 224 mg) BOT	Neoplàsies del tracte digestiu (estómac, colorectal, pàncrees, conductes biliars i fetge) Càncer de mama, pulmó, cap i coll, cèrvix, bufeta i pròstata	

L01C_ALCALOIDES DE PLANTES I ALTRES PRODUCTES NATURALS

CITOSTÀTICS INDICACIÓ AEM/EMEA/BOT INDICACIÓ FDA

L01CA. ALCALOIDES DE LA VINCA I ANÀLEGS

Vinblastina Fitxa tècnica AEM 2001	Tractament pal·liatiu de: 1. Neoplàsies que responen freqüentment: Malaltia de Hodgkin Limfoma limfocític: nodular i difús Limfoma histiocític Micosi fungoide Càncer de testicle avançat Sarcoma de Kaposi Histiocitosi X 2. Neoplàsies que responen amb menys freqüència: Coriocarcinoma resistent a altres quimioteràpics Càncer de mama que no respon a cirurgia endocrina i al tractament hormonal adequat	Malaltia de Hodgkin Càncer de testicle avançat Sarcoma de Kaposi Limfoma histocític Limfoma limfocític nodular i difús Histiocitosi X Càncer de mama
Vincristina BOT	Leucèmia limfoide aguda i leucèmia mieloide aguda Malaltia de Hodgkin Limfoma no Hodgkin maligne Rabdomiosarcoma Neurosarcoma Tumor de Wilms Sarcoma osteogènic Micosi fungoide Sarcoma d'Ewing Càncer de mama Melanoma maligne Càncer de pulmó de cèl·lules petites Tumors ginecològics de la infància Règims poliquimioteràpics en diversos processos malignes en nens Púrpura trombocitopènica idiopàtica	Leucèmia aguda Malaltia de Hodgkin Limfoma no Hodgkin maligne Rabdomiosarcoma Tumor de Wilms
Vindesina Fitxa tècnica AEM, última revisió abril 2004	Càncer de mama avançat Càncer d'esòfag de cèl·lules escamoses Limfoma no Hodgkin Leucèmia limfoide aguda: en nens, sobretot en els refractaris a altres teràpies Càncer de pulmó Leucèmia mieloide crònica: crisis blàstiques Melanoma maligne	

Vinorelbina IV	Càncer de pulmó no microcític	Càncer de pulmó no microcític
Fitxa tècnica	Càncer de mama avançat	(metàstasis cerebrals)
AEM 1993		

Vinorelbina oral
 Càncer de pulmó no microcític quan no sigui possible utilitzar la vinorelbina per via IV
 Fitxa tècnica laborator
 2004

L01CB. DERIVATS DE LA PODOFIL-LOTOXINA

Etopòsid	Càncer de testicle: 1a línia	Càncer de testicle
Fitxa tècnica	en combinació + cirurgia i/o radioteràpia	Càncer de pulmó microcític
AEM 2001	Tumors testiculars refractaris ja tractats	
	Càncer de pulmó microcític: en combinació amb altres agents quimioteràpics	
	Malaltia de Hodgkin	
	Limfoma no Hodgkin maligne	
	Leucèmia mieloide aguda monocítica i mielomonocítica	

Tenipòsid (BOT)	Limfoma	Leucèmia aguda limfoblàstica en nens
	Malaltia de Hodgkin	
	Leucèmia limfoide i mieloide aguda	
	Tumor cerebral maligne (glioblastoma, ependimoma, astrocitoma)	
	Càncer de bufeta	
	Neuroblastoma i altres tumors sòlids infantils	

L01CD. TAXANS

Docetaxel EMA	Càncer de mama localment avançat o metastàtic - En combinació amb doxorubicina en 1a línia - En monoteràpia o combinació amb capecitabina després del fracàs d'una teràpia prèvia que hagi inclòs una antraciclina o un agent alquilant En combinació amb doxorubicina i ciclofosfamida per al tractament adjuvant en pacients amb càncer de mama operable ganglis + Càncer de pulmó no microcític, metastàtic o localment avançat, després del fracàs de la QT prèvia. En combinació amb cisplatí si no han rebut teràpia prèvia Càncer de pròstata metastàtic refractari a tractament hormonal en combinació amb prednisona	Càncer de mama localment avançat o metastàtic en monoteràpia després de fallada de QT prèvia Càncer de mama metastàtic en combinació amb capecitabina en pacients amb fallada de QT prèvia (amb antraciclina) En combinació amb doxorubicina i ciclofosfamida per al tractament adjuvant en pacients amb càncer de mama operable ganglis + Càncer de pulmó no cèl·l. petita localment avançat o metastàtic 1a línia en combinació amb cisplatí 2a línia en monoteràpia després de fallada de QT prèvia amb platins Càncer de pròstata metastàtic refractari a tractament hormonal (combinació amb prednisona)
Paclitaxel EMA	Càncer d'ovari: 1a línia en combinació amb cisplatí en malaltia avançada o residual 2a línia en malaltia metastàtica després del fracàs del cisplatí Càncer de mama metastàtic o avançat en pacients en què ha fracassat, o no són candidats a la teràpia estàndard amb d'antraciclina En 1a línia en combinació amb trastuzumab en tumors que sobreexpressen HER2 quan no està indicada la teràpia amb antraciclina Càncer de pulmó no microcític avançat: en combinació amb cisplatí en pacients que no són candidats a cirurgia i/o radioteràpia Sarcoma de Kaposi (VIH+)	Càncer d'ovari: 1a línia (en combinació amb cisplatí) i següents Tractament adjuvant del càncer de mama ganglis + en combinació amb teràpia estàndard (que contingui doxorubicina) Càncer de mama metastàtic o recaiguda després de QT que hagi inclòs una antraciclina llevat que no estigui contraindicada Càncer de pulmó no microcític: 1a línia en combinació amb cisplatí Sarcoma de Kaposi (VIH+): 2a línia

L01D_ANTIBIÒTICS CITOTÒXICS I ALTRES PRODUCTES RELACIONATS

CITOSTÀTICS		INDICACIÓ AEM/EMEA/BOT	INDICACIÓ FDA
L01DB. ANTRACICLINES I PRODUCTES RELACIONATS			
Daurorubicina BOT	Leucèmia limfoide aguda i leucèmia mieloide aguda granulocítica agudes Limfoma no Hodgkin	Leucèmia limfoide aguda Leucèmia mieloide aguda granulocítica	
Daurorubicina liposomal BOT		Sarcoma de Kaposi 1a línia (daunorubicina liposòmica)	
Doxorubicina BOT	En combinació: Leucèmia limfoide aguda (excepte leucèmia limfàtica aguda de baix risc en nens) Leucèmia mieloide aguda Malaltia de Hodgkin i limfoma no Hodgkin Osteosarcoma, sarcoma d'Ewing, sarcoma de teixits tous en adults Càncer de mama metastàtic, estómac, pulmó microcític i bufeta Neuroblastoma Tumor de Wilms Com a agent únic: tractament i profilaxi del carcinoma superficial de la bufeta	Càncer de mama Càncer d'ovari Càncer de bufeta Càncer microcític de pulmó Càncer gàstric Leucèmia aguda Limfoma no Hodgkin Neuroblastoma Sarcoma d'Ewing, osteogènica, de teixits tous Càncer de tiroides Tumor de Wilms	
Doxorubicina liposòmica pegilada (Caelyx) EMEA	Sarcoma de Kaposi (VIH+) i malaltia extensiva mucocutània o visceral Càncer de mama metastàtic en dones amb alt risc CV Càncer d'ovari (després de fallada de règim amb cisplatí)	Sarcoma de Kaposi associat a SIDA Càncer d'ovari metastàtic en pacients refractaris a paclitaxel i platins	
Doxorubicina liposomal (Myocet) EMEA	Càncer de mama metastàtic en dones amb alt risc CV 1a línia en combinació amb ciclofosfamida		
Epirubicina BOT	Càncer de mama Limfoma maligne Sarcoma de parts toves Càncer d'estómac Càncer de fetge Càncer de pàncrees Carcinomes de cap i coll Càncer de pulmó Càncer d'ovari Leucèmia limfoide aguda Càncer de bufeta superficial: tractament de tumors vesicals superficials i profilaxi de la recaiguda de tumors vesicals superficials amb resecció transuretral completa	Càncer de mama: adjuvant en pacients amb ganglis axil·lars després de resecció del tumor primari	

Idarubicina BOT	Leucèmia mieloide aguda: inducció de la remissió en pacients recidivants o refractaris Leucèmia limfoide aguda: 2a línia en adults i nens	Leucèmia mieloide aguda Leucèmia limfoide aguda
Mitoxantrona Fitxa tècnica 2001	Com a agent únic o combinat: Càncer de mama metastàtic Limfoma no Hodgkin Leucèmia mieloide aguda en adults Leucèmia mieloide crònica en crisi blàstica Càncer de fetge, carcinoma hepatocel·lular Càncer de pròstata: en combinació amb corticosteroides, quimioteràpia inicial en càncer de pròstata avançat resistent al tractament hormonal Esclerosi múltiple	Leucèmia aguda no limfocítica en combinació amb citarabina Càncer de pròstata refractari al tractament hormonal Esclerosi múltiple
L01DC. ALTRES ANTIBIÒTICS CITOTÒXICS		
Bleomicina BOT	Càncer de cèl·lules escamoses Malaltia de Hodgkin Limfoma no Hodgkin Càncer de testicle Vessament pleural maligne	Malaltia de Hodgkin Carcinoma testicular Vessament pleural maligne Càncer de cap i coll Càncer de cèl·lules escamoses Limfoma no Hodgkin
Mitomicina BOT	Càncer d'estómac, pàncrees, còlon, bufeta i de cèl·lules escamoses de coll d'úter	Carcinoma gàstric Carcinoma pancreàtic

L01X_ALTRES CITOSTÀTICS

CITOSTÀTICS	INDICACIÓ AEM/EMEA/BOT	INDICACIÓ FDA
L01XA. DERIVATS DEL PLATÍ		
Carboplatí Fitxa tècnica 1999, última revisió 2003	Càncer d'ovari avançat d'origen epitelial Càncer de pulmó microcític en associació Tumors epidermoides de cap i coll, associat a altres quimioteràpics Càncer de bufeta invasiu (estadis B i C de Jewett) i malaltia avançada: tractament neoadjuvant associat a altres quimioteràpics	Càncer d'ovari avançat en 1a línia en combinació amb ciclofosfamida Tractament pal·liatiu de recrències d'ovari després de QT prèvia (incloent-hi cisplatí)

Cisplatí Fitxa tècnica 2002, última revisió 2004	Càncer de testicle metastàtic: en teràpia combinada (sovint associat a bleomicina i vinblastina), en pacients amb tumors testiculars metastàtics ja sotmesos a cirurgia i/o radioteràpia Càncer d'ovari metastàtic: - en associació, en pacients amb tumors d'ovari metastàtics ja sotmesos a cirurgia i/o radioteràpia - en monoteràpia, 2a línia en pacients amb tumors ovàrics metastàtics refractaris a la quimioteràpia estàndard i que no han rebut prèviament cisplatí Càncer de bufeta avançat: en monoteràpia en pacients amb càncer de cèl·lules transicionals de bufeta, que no és possible controlar amb cirurgia i/o radioteràpia Càncer de cèl·lules escamoses de cap i coll: en teràpia combinada, a més de la cirurgia i/o radioteràpia Càncer de pulmó (microcític i no microcític): en teràpia combinada o després de cirurgia i/o radioteràpia	Càncer de bufeta Càncer d'ovari metastàtic en combinació amb ciclofosfamida Ovari: en 1a línia en combinació amb paclitaxel Càncer de testicle
---	--	--

Oxaliplatí Fitxa tècnica 1999, última revisió 2004	En associació amb 5-fluorouracil i àcid folínic - 1a línia del càncer colorectal metastàtic - Tract. adjuvant del càncer de còlon estadi III (dukes C) després de resecció del tumor primari	En associació amb 5-fluorouracil i àcid folínic - Tractament adjuvant del càncer de còlon estadi III després de resecció del tumor primari - Càncer colorectal avançat
---	---	--

L01XB. METILHIDRAZINES

Procarbazina BOT	Malaltia de Hodgkin avançada: en combinació (mecloretamina, vincristina i prednisona (règim MOPP)	Malaltia de Hodgkin
---------------------	--	---------------------

L01XC. AC MONOCLONALS

Alemtuzumab EMEA	Leucèmia limfoide crònica: després de tractament amb agents alquilants, en els quals no s'ha assolit una resposta completa o parcial, o que només han assolit una remissió de curta durada (menys de 6 mesos) després del tractament amb fosfat de fludarabina	Leucèmia limfocítica crònica de cèl·l. B en pacients que han rebut agents alquilants i en què ha fallat la fludarabina
---------------------	---	--

Bevacizumab EMA	Carcinoma metastàtic de còlon i recte en combinació amb 5-fluorouracil/àcid folínic o 5-FU/folínic/irinotecan (1a línia)	Carcinoma metastàtic de còlon i recte en combinació amb QT basada en 5-fluorouracil (1a línia)
Cetuximab EMA	Càncer de còlon metastàtic en associació amb irinotecan en pacients que expressin EGFR després de fracàs de QT prèvia que inclogui irinotecan	Càncer de còlon metastàtic en associació amb irinotecan en pacients que expressin EGFR després de fracàs de QT prèvia que inclogui irinotecan Càncer de còlon metastàtic en monoteràpia en pacients que expressin EGFR i amb intolerància a l'irinotecan
Ibritumomab Y ⁹⁰ EMA	Limfoma no Hodgkin fol·licular de cèl·l. B en recaiguda o que no han respost al tractament convencional amb rituximab	Limfoma no Hodgkin de cèl·l. B (baix grau, fol·licular o transformat) refractari o en recaiguda, incloent-hi pacients amb limfoma no Hodgkin refractaris a rituximab
Rituximab EMA	Limfoma fol·licular estadi III-IV, en quimioresistents o que estan en 2a recaiguda o següents després de QT Limfoma no Hodgkin difús de cèl·lules B grans CD20 positives, en combinació amb QT CHOP	Limfoma no Hodgkin de cèl·l. B CD20 + en recaiguda o refractaris
Tositumomab ¹³¹ I FDA		Limfoma no Hodgkin que sobreexpressa CD20 de baix grau, fol·licular o transformat, en recaiguda o refractari, incloent-hi pacients amb limfoma no Hodgkin refractaris a rituximab

Trastuzumab EMA, Fitxa tècnica medicament 2004	<p>Càncer de mama metastàtic que sobreexpressi HER2:</p> <ul style="list-style-type: none"> - en monoteràpia per a pacients que hagin rebut almenys dos règims quimioteràpics per a la seva malaltia metastàtica (una antraciclina i un taxà llevat que aquests tractaments no estiguin indicats). Els pacients amb receptors hormonals positius també han d'haver fracassat en el tractament hormonal llevat que aquest no estigui indicat - en combinació amb paclitaxel per al tractament dels pacients que no hagin rebut quimioteràpia per a la seva malaltia metastàtica i en els quals no estigui indicat un tractament amb antraciclins - en combinació amb docetaxel per al tractament dels pacients que no hagin rebut quimioteràpia per a la seva malaltia metastàtica <p>El trastuzumab ha de ser emprat només en pacients els tumors de les quals tinguin sobreexpressió de HER2 o ampliació del gen HER2 determinats mitjançant un mètode exacte i validat</p>	<p>En monoteràpia per al tractament de càncer de mama metastàtic quan el tumor sobreexpressi HER2 i el pacient hagi rebut QT prèvia per a la seva malaltia metastàtica</p> <p>En combinació amb paclitaxel per al tractament del càncer de mama metastàtic quan el tumor sobreexpressi HER2 i el pacient no hagi rebut QT prèvia per a la seva malaltia metastàtica</p>
--	---	---

L01XD. AGENTS PER A LA TERÀPIA FOTODINÀMICA

Verteporfina EMA	<p>Tractament de pacients amb neovascularització coroïdea subfoveal causada per una degeneració macular que s'associa amb l'edat, o amb neovascularització coroïdea subfoveal secundària a miopia patològica</p>	<p>Tractament de pacients amb neovascularització coroïdea subfoveal causada per una degeneració macular que s'associa amb l'edat, amb miopia patològica o histoplasmosi ocular</p>
---------------------	--	--

L01XX. ALTRES CITOSTÀTICS

Arsènic, triòxid EMA	<p>Leucèmia aguda promielocítica: inducció de la remissió i consolidació en els pacients adults amb leucèmia promielocítica aguda (APL) recidivant/refractària, caracteritzada per la presència de la traslocació t (15; 17) i/o per la presència del gen receptor alfa de l'àcid retinoic/leucèmia promielocítica (PML/RAR-alfa). El tractament previ ha d'haver inclòs un retinoide i quimioteràpia</p>	<p>Leucèmia aguda promielocítica inducció de remissió i consolidació en pacients amb traslocació t (15;17) o que expressin el gen del PML/RAR-alfa (leucèmia promielocítica/àcid retinoic, receptor alfa) que siguin refractaris o amb recaiguda després de QT amb retinoide i antraciclina</p>
----------------------------	---	---

	Asparraginas	Leucèmia limfocítica aguda per a remissió. No recomanat per a teràpia de manteniment
Bexarotè EMEA	Tractament de les manifestacions dèrmiques de pacients en estadis avançats de limfoma de cèl.l. T cutànies (ctcl) resistents a almenys un tractament sistèmic	Tractament de les manifestacions cutànies del limfoma de cèl.l. T en pacients refractaris a almenys un tractament sistèmic
Bortezomib EMEA	Mieloma múltiple en pacients que hagin rebut previament almenys 2 tractaments i que presentin progressió de la malaltia demostrada en l'últim tractament	Mieloma múltiple en pacients que n'hagin rebut previament almenys dos i que presenten progressió de la malaltia demostrada amb l'últim tractament
Erlotinib		Càncer de pulmó no microcític localment avançat o metastàtic després de fallada de quimioteràpia prèvia
Estramustina BOT	Càncer de pròstata en estadis avançats	Carcinoma de pròstata avançat (pal·liatiu)
Hidroxi-carbàmid Fitxa tècnica 1998, última revisió 2002	Síndromes mieloproliferatius (esplenomegàlia mieloide/mielofibrosa, trombocitèmia primària essencial, policitèmia vera, leucèmia mieloide crònica i síndromes relacionades) Càncer de cèrvix, tumors epidermoides primaris de cap i coll (excepte llavi): en el tractament local associat a radioteràpia	Melanoma Leucèmia mieloide crònica (resistent) Càncer d'ovari recurrent, metastàtic o inoperable Càncer epidermoide de cap i coll, excloent-ne el llavi, concomitantment amb radioteràpia
Imatinib EMEA	Leucèmia mieloide crònica (LMC): cromosoma Filadèlfia positiu (crm P+): - Pacients en què el trasplantament de medul·la òssia no es considera de 1a línia - Després de fallada del tractament amb interferon alfa, en fase accelerada o crisi blàstica Tumors de l'estroma gastrointestinal (GIST) malignes no resecables i/o metastàtics BIT (CD 117) positius	Leucèmia mieloide crònica en l'adult (crm P +) acabada de diagnosticar LMC (crm P+) en crisi blàstica, fase accelerada o en fase crònica després de fallada de teràpia amb interferon alpha LMC (crm P+) en fase crònica en pacient pediàtric la malaltia del qual ha recorregut després de trasplantament amb cèl.l. mare o que són resistents a teràpia amb interferon GIST (tumors de l'estroma GI) maligne no resecable o metastàtic en pacients BIT (CD117) +

Irinotecan Fitxa tècnica 1997, última revisió 2003	Càncer colorectal localment avançat o metastàtic - en combinació amb 5-FU i àcid folínic en pacients sense quimioteràpia anterior per a la malaltia avançada - monoteràpia per a pacients en els quals ha fracassat un règim de tractament establert que conté 5-FU	Càncer colorectal metastàtic en 1a línia al costat de 5-fluorouracil i leucovorin; també en pacients la malaltia dels quals ha recorregut/ progressat després de teràpia inicial amb 5-fluorouracil
Miltefosina Fitxa tècnica 1999	Tractament de les lesions cutànies malignes en el càncer de mama per a pacients amb infiltracions limfangítiqües superficials planes	
Pentostatina Fitxa tècnica, 2003	Tricleucèmia en monoteràpia	Tricleucèmia (no tractada o refractària a interferon alpha
Talidomida EMEA med. orfe	Tractament de l'eritema nodós de la lepra (ENL) o reaccions lepromatoses de tipus II Tractament del mieloma múltiple Tractament de la malaltia d'empelt contra hoste	Tractament agut de les manifestacions cutànies moderades a severes de l'eritema nodós de la lepra i teràpia de manteniment per prevenir i suprimir manifestacions cutànies de les recurrències
Topotecan EMEA	Càncer d'ovari metastàtic, després de fracàs de la teràpia de 1a línia o posteriors	Càncer d'ovari metastàtic després de fracàs de teràpia de 1a línia o posteriors Càncer de pulmó cèl.l. petita després de fallada de teràpia de 1a línia

L02. TERÀPIA ENDOCRINA

L02A_HORMONES I DERIVATS

CITOSTÀTICS INDICACIÓ AEM/EMEA/BOT		INDICACIÓ FDA
L02AB	PROGESTAGENS	
Medroxi- progesterona BOT	Càncer de mama Càncer d'endometri	Tractament adjuvant o pal·liatiu de càncer d'endometri o renal no operable, recurrent i metastàtic Reducció de la hiperplàsia endometrial en dones postmenopàusiques no histerectomitzades Carcinoma de cèl·lules renals Amenorrea
Megestrol BOT	Anorèxia, caquèxia associada a neoplàsia avançada i SIDA Tractament pal·liatiu del càncer avançat de mama o endometri	Tractament pal·liatiu del càncer de mama avançat o d'endometri (recurrent, inoperable o malaltia metastàtica; comprimits) Tractament d'anorèxia, caquèxia o pèrdua de pes inexplicable i significativa en pacients amb SIDA (sol. oral)
L02AE. ANÀLEGS D'HORMONES ALLIBERADORES DE GONADOTROPINES		
Buserelina BOT	Càncer de pròstata androgenodependent avançat Infertilitat femenina	No indicacions aprovades
Goserelina Fitxa tècnica 1990	Càncer de pròstata avançat Càncer de mama (pre i perimenopàusiques) Endometriosi Fibroma uterí Reproducció assistida	Càncer de mama Endometriosi Càncer de pròstata avançat
Leuprorelina BOT Fitxa tècnica 2001	Carcinoma de pròstata avançat amb metastasi Endometriosi. BOT Pubertat precoç. BOT Fibroma uterí. BOT Infertilitat femenina	Tractament pal·liatiu del càncer de pròstata avançat Endometriosi Pubertat precoç
Triptorelina BOT	Càncer de pròstata avançat amb metastasi Endometriosi Fibromes uterins Infertilitat femenina Pubertat precoç	Tractament pal·liatiu del càncer de pròstata avançat

L02B_ANTAGONISTES HORMONALS I SUBSTÀNCIES RELACIONADES

CITOSTÀTICS	INDICACIÓ AEM/EMEA/BOT	INDICACIÓ FDA
L02BA. ANTIESTRÒGENS		
Tamoxifè Fitxa tècnica 1989, última revisió 2004	Càncer de mama hormonodependent i les seves metàstasis	Càncer de mama metastàtic en homes i dones Càncer de mama ganglis + en postmenopàusiques després de mastectomia total o parcial, dissecció axil·lar i radioteràpia Càncer de mama ganglis – en dones després de mastectomia total o parcial, dissecció axil·lar i radioteràpia Reducció del risc de càncer de mama invasiu en dones amb carcinoma ductal <i>in situ</i> després de cirurgia i radioteràpia
Toremifè EMEA	Càncer de mama metastàtic hormonodependent en dones postmenopàusiques (1a línia)	Càncer de mama metastàtic en dones postmenopàusiques R estrogènic + o desconegut
L02BB. ANTIANDRÒGENS		
Bicalutamida Fitxa tècnica 1996, última revisió 2004	Càncer de pròstata avançat, en combinació amb ag de la LHRH o castració quirúrgica	Càncer de pròstata metastàtic en estadi D2
Flutamida Fitxa tècnica AEM, 1987, última revisió 2000	Càncer de pròstata avançat: com a tractament inicial en combinació amb agonistes de la LHRH (leuprolida o goserelina); com a teràpia adjuvant, en pacients que estiguin en tractament amb agonistes lhrh o hagin estat castrats quirúrgicament Associada a agonista LHRH, com a teràpia neoadjuvant del càncer de pròstata localment confinat, precirurgia radical o radioteràpia	Càncer de pròstata metastàtic localment confinat o en estadis B2-C o D2 en combinació amb agn de LHRH
L02BG. ANTIANDRÒGENS HORMONALS. INHIBIDORS ENZIMÀTICS		
Amino- glutetimida BOT	Càncer de mama metastàtic: en menopàusiques, ovariectomitzades i sensibles als estrògens, com a alternativa a l'ablació suprarrenal o hipofisària Càncer de pròstata metastàtic Síndrome de Cushing	Síndrome de Cushing

Anastrozol Fitxa tècnica 2000	Càncer de mama avançat en dones postmenopàusiques, la malaltia de les quals ha progressat després de la teràpia amb antiestrògens Tractament adjuvant en dones postmenopàusiques amb càncer de mama invasiu en estadis inicials amb receptor estrogènic positiu i que no puguin rebre una teràpia amb tamoxifè a causa de l'alt risc de tromboembolisme o alteracions endometrials	Adjuvant en el càncer de mama primari en dones postmenopàusiques amb R hormonals + Càncer de mama metastàtic o localment avançat en dones postmenopàusiques amb R hormonals + o desconeguts(1a línia) Càncer de mama avançat en dones postmenopàusiques amb progressió de malaltia després de teràpia amb tamoxifè
Exemestà Fitxa tècnica 2004	Càncer de mama avançat en dones postmenopàusiques, la malaltia de les quals ha progressat després de la teràpia amb antiestrògens	Càncer de mama avançat en dones postmenopàusiques la malaltia de les quals ha progressat després de teràpia amb tamoxifè
Formestà BOT	Càncer de mama, en dones postmenopàusiques prèviament tractades amb tamoxifè	No indicacions aprovades
Letrozol Fitxa tècnica AEM 1997, revisió text 2003	Càncer de mama avançat hormonodependent en postmenopàusiques (1a línia) Càncer de mama avançat en dones postmenopàusiques després de recaiguda o progressió de la malaltia després de tractament amb antiestrògens	Tractament adjuvant del càncer de mama estadis primaris en dones postmenopàusiques que hagin rebut 5 anys de teràpia adjuvant amb tamoxifè Càncer de mama metastàtic o localment avançat en dones postmenopàusiques amb R hormonal + o desconegut (1a línia) Càncer de mama avançat en dones postmenopàusiques amb progressió després de tractament amb antiestrògens

Bibliografia:

- Indicacions Espanya:
 - BOT: base de dades del medicament (Consell General de Col·legis Oficials de Farmacèutics).
 - Fitxa tècnica:
 - Ministeri de Sanitat i Consum: www.msc.es.
 - EMEA: www.emea.eu.
 - Fitxa tècnica del laboratori comercializador.
- Indicacions FDA:
 - FDA: www.fda.gov.
 - Micromedex: www.micromedex.cm.

06

LOCALITZACIONS I HORARIS DEL SERVEI DE FARMÀCIA

INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA - HOSPITAL DURAN I REYNALS

Localització.

El Servei de Farmàcia està localitzat a la segona planta, a prop de les unitats funcionals.

Institut Català d'Oncologia-Hospital Duran i Reynals

Gran Via, s/n km 2,7

08907- L'Hospitalet de Llobregat.

Horari.

L'horari del servei és:

De dilluns a divendres: 8.00-18.00 h.

Dissabtes i festius amb el servei obert 9.00-15.00 h.

Com contactar.

Els telèfons per àrees d'assistència són:

ÀREA	TELÈFON
Cap de Servei	7802
Recepció	7819/3234
Atenció Farmacèutica Àrea Oncologia	7808
Atenció Farmacèutica Àrea Hematologia	3237
Atenció Farmacèutica Àrea Pal·liatiu	2664
Àrea Distribució Medicaments	3229
Àrea Preparació Citostàtics	3230
Dispensació Ambulatoria	3235
Laboratori Farmacotècnia	3228
Laboratori Farmacocinètica	3227
Assaigs Clínics	7470
Fax Farmàcia Extern	7801
Fax Farmàcia Intern	2687

HOSPITAL DOCTOR JOSEP TRUETA

Localització.

Servei de Farmàcia
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta
Planta Semisòtan
Av. França s/n
17007 Girona (Espanya).

Horari.

Dilluns a divendres: 8:00-20:00h.

Dissabtes: 8:00-15:00h.

En el cas de dos dies festius consecutius es donarà servei els dos dies de 8:00-15:00h. Fora d'aquests horaris, les nits i dies festius, excepcionalment en cas d'urgència, la persona facultada per entrar al Servei és la Infermera Supervisora de Guàrdia.

Com contactar.

Telèfon Hospital: +34 972 940 200 Extensió 2308/2274

Telèfon directe: +34 972 940 274

FAX: +34 972 940 265

e-mail: farmacia@dhtrueta.scs.es.

HOSPITAL GERMANS TRIAS I PUJOL

Localització.

El Servei de Farmàcia està localitzat al primer pis de l'edifici de l'hospital maternal.

Servei de Farmàcia

Hospital Germans Trias i Pujol

Carretera de Canyet s/n

08916 Badalona.

Horari.

Dilluns a divendres: 8:00-22:00h.

Dissabtes, diumenges i dies festius: 8:00-15:00h.

Quan el Servei de Farmàcia està tancat hi ha un farmacèutic de guàrdia localitzable.

Com contactar.

Telèfon Hospital: 934 651 200.

