



Conociendo el
BORTEZOMIB
(para inyección)



1.1 INTRODUCCIÓN

Se le ha entregado este manual con el objetivo de conocer un nuevo fármaco llamado BORTEZOMIB. Después de haber leído este manual, usted debería saber:

- Qué es BORTEZOMIB
- Cómo funciona BORTEZOMIB
- Los posibles efectos secundarios de BORTEZOMIB
- Cómo se administra BORTEZOMIB.

Este manual pretende aportarle únicamente una información general, que en ningún caso sustituirá la que le pueda dar su médico o enfermera. Cualquiera de ellos pueden resolverle todas sus preguntas acerca del plan de su tratamiento.

1.2 ¿QUÉ ES EL MIELOMA MÚLTIPLE?

El Mieloma Múltiple (conocido también como Mieloma simplemente o Mieloma de células plasmáticas) es una enfermedad maligna de las células plasmáticas de la médula ósea. Se trata, por tanto, de una enfermedad hematológica al igual que otras como por ejemplo, la leucemia. Las células plasmáticas malignas, también conocidas como células mielomatosas, se acumulan en la médula ósea y, sólo en raras ocasiones, pasan a la sangre periférica, convirtiéndose en una leucemia. Como consecuencia de la acumulación progresiva de células del mieloma en la médula ósea, se producen las principales manifestaciones de la enfermedad:

- Alteración de la función normal de la médula ósea, que se traduce en anemia (niveles de hemoglobina y glóbulos rojos bajos en la sangre), reducción de los niveles de glóbulos blancos y plaquetas.
- Alteración del hueso que se encuentra alrededor.
- Liberación a la sangre periférica de una proteína monoclonal (Componente Monoclonal (CM)).
- Disminución de las defensas del organismo, lo que se traduce en un descenso de los niveles de inmunoglobulinas y un aumento de la susceptibilidad a las infecciones

Las células del Mieloma también pueden proliferar en forma de tumores localizados, que se denominan plasmocitomas. Pueden ser únicos o múltiples y estar localizados sólo en la médula ósea y hueso (plasmocitomas medulares), o bien, proliferar fuera, en tejidos blandos (plasmocitomas extramedulares). Cuando aparece un plasmocitoma único, se habla de plasmocitoma solitario pero, si aparecen plasmocitomas múltiples, medulares o extramedulares, la enfermedad adquiere ya la denominación de mieloma múltiple.

Una vez que se ha hecho el diagnóstico de mieloma múltiple, es muy importante conocer el estadio de la enfermedad. El estadiaje ayudará a concretar la afectación exacta por la enfermedad y decidir la mejor opción terapéutica. Los estadios del mieloma múltiple son:

Estadio I (masa tumoral baja). La extensión de la enfermedad es escasa. El hueso es prácticamente normal en las radiografías. No existe anemia, el calcio en la sangre está normal o próximo a la normalidad y el componente monoclonal es muy bajo.

Estadio II (masa tumoral intermedia). Se trata de un estadio intermedio entre el estadio I y III. La extensión de la enfermedad es un poco mayor que en el estadio I.

Estadio III (masa tumoral elevada). La extensión de la enfermedad es mayor y, ya están presentes algunas de las siguientes manifestaciones:

- Anemia
- Niveles elevados de calcio en sangre
- Lesiones óseas en más de 3 regiones óseas
- Componente monoclonal elevado en la sangre y/o en la orina.

Es muy importante saber que, aunque el mieloma múltiple es una neoplasia maligna, es una enfermedad tratable; para la mayoría de los pacientes, el curso clínico comprende respuestas al tratamiento, seguidas de recaídas y nuevas remisiones. Además, con la incorporación de nuevas opciones de tratamiento, la supervivencia de los pacientes con mieloma múltiple puede alargarse.

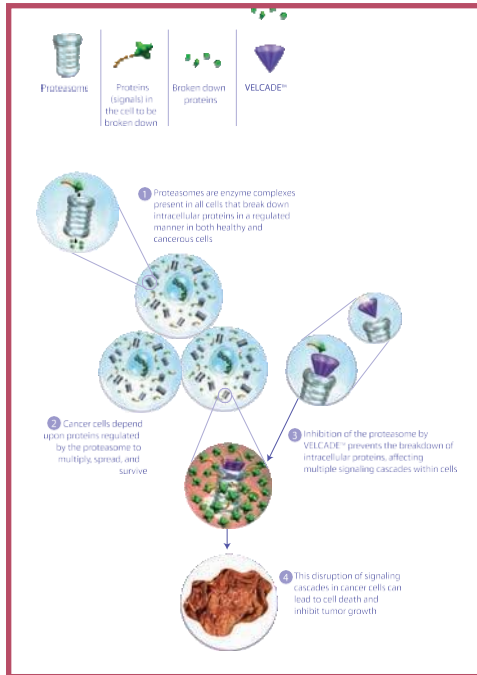
Una vez efectuado el diagnóstico, existen varias opciones de tratamiento de primera línea. Para pacientes que puedan ser candidatos a recibir altas dosis de quimioterapia y trasplante, inicialmente recibirán una serie de ciclos de quimioterapia de un esquema denominado VAD (llamado así por el nombre de los fármacos que contiene, Vincristina, Doxorubicina [Adriamicina], y dexametasona). También pueden existir otras opciones de quimioterapia de primera línea como, por ejemplo, Dexametasona sola o en combinación con otros fármacos. Otra posibilidad es la combinación del agente alquilante melfalán asociado a prednisona, administrados vía oral, y que constituyen el tratamiento de elección para pacientes que no son candidatos a trasplante. Si tras estas opciones de tratamiento, la enfermedad recae o, durante el tratamiento inicial, la enfermedad progresa porque las células del mieloma sean resistentes a los agentes que antes hemos mencionado, existen en el momento actual nuevos fármacos que pueden ser utilizados con el objetivo de conseguir nuevas respuestas. En este sentido, BORTEZOMIB es un nuevo fármaco que puede ser usado en el contexto de recaídas de la enfermedad.

1.3 QUÉ ES BORTEZOMIB Y CÓMO FUNCIONA.

BORTEZOMIB pertenece a una nueva clase de fármacos denominados inhibidores de proteasomas y es el primer fármaco de esta clase que se ha utilizado en la clínica. Ya que se trata de un fármaco nuevo, se utiliza en principio para pacientes que hayan recaído después de recibir el tratamiento habitual.

BORTEZOMIB ejerce su acción inhibiendo unos complejos de enzimas denominados proteasomas. Tanto las células normales como las células malignas contienen proteasomas, los cuales se encargan de degradar y eliminar proteínas dañadas del organismo. Además también los proteasomas ejercen una función sobre la degradación de proteínas normales de las células, contribuyendo así a mantener un equilibrio dentro de la célula. Los proteasomas son, por tanto, claves en el reciclaje de proteínas dentro de la célula.

BORTEZOMIB inhibe el proteasoma, con lo cual el equilibrio dentro de la célula se altera. Esta alteración trae como consecuencia una serie de efectos en la célula, algunos de los cuales todavía están siendo investigados. En estudios de laboratorio se ha observado que cuando se inhibe el proteasoma, las células tumorales dejan de multiplicarse y, además, dejan de producir sustancias que estimularían, a su vez, a otras células tumorales. Por tanto, la inhibición de proteasomas contribuye a facilitar la muerte de las células tumorales. Las células tumorales parece que son mucho más sensibles que las células normales, por lo que las tumorales mueren mientras que las células normales pueden recuperarse.



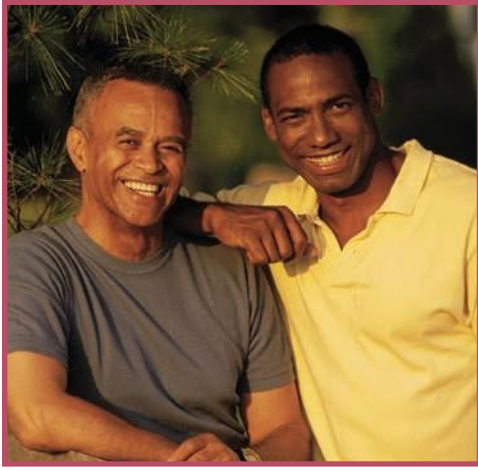
Cómo funciona BORTEZOMIB

Hay varios estudios clínicos que han investigado los efectos de BORTEZOMIB en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractarios.

En el primero de ellos se incluyeron 202 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido previamente, al menos, dos líneas de tratamiento; la mayoría de ellos (91%) progresaron tras la última línea recibida.

Los pacientes incluidos recibieron BORTEZOMIB a una dosis de 1.3 mg/m^2 , dos veces por semana durante dos semanas, seguido de un periodo de descanso de 10 días. Los pacientes tenían planeados recibir 8 ciclos de 21 días cada uno de ellos.

193 pacientes fueron evaluables y de ellos, 53 (27%) alcanzaron remisión completa o remisión parcial tras el tratamiento con BORTEZOMIB. El concepto de remisión completa supone una reducción del componente monoclonal del 100% y tener menos del 5% de células plasmáticas en la médula ósea, todo ello confirmado en dos momentos diferentes separados al menos 6 semanas. El concepto de respuesta parcial supone una reducción del componente monoclonal de al menos el 50%. La respuesta alcanzada en este grupo de pacientes duro un promedio de 14,3 meses. Además, en el grupo de pacientes que inicialmente no respondieron al tratamiento con BORTEZOMIB (74 pacientes), 13 de ellos (18%) respondieron cuando se asoció dexametasona al tratamiento con BORTEZOMIB.



La sintomatología asociada al mieloma múltiple mejoró en los pacientes que respondieron al tratamiento con BORTEZOMIB. Además, se observó como se incrementaban los valores de hemoglobina, lo cual tenía una repercusión importante en la mejoría de síntomas, como la fatiga. En general, mejoraron todos los síntomas relacionados con el mieloma, como el dolor óseo, la función renal y la calidad de vida de los pacientes.

El segundo estudio realizado fue de diseño similar al anterior, con el objetivo de ver la eficacia de BORTEZOMIB en 54 pacientes con mieloma múltiple, en recaída tras una línea de tratamiento o progresión durante la primera línea. El esquema de tratamiento era similar al anterior pero los pacientes recibían BORTEZOMIB a dosis de 1.0 mg/m^2 o 1.3 mg/m^2 . Los pacientes tenían planeados recibir 8 ciclos de 21 días cada uno de ellos. El objetivo de reducir la dosis de BORTEZOMIB en unos pacientes y en otros no, era observar los efectos secundarios y eficacia asociados a cada una de las dosis administradas.

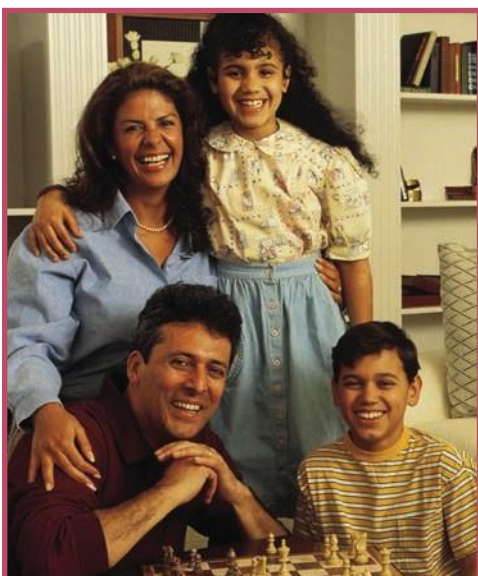
En cuanto a la tasa de respuestas, un 30% de los pacientes que recibieron 1.0 mg/m^2 de BORTEZOMIB y un 38% de los que lo recibieron a dosis de 1.3 mg/m^2 alcanzaron remisión completa o remisión parcial. Además, los efectos secundarios fueron similares en los dos grupos de pacientes.

Los pacientes incluidos en los dos estudios anteriores que respondieron al tratamiento con 8 ciclos de BORTEZOMIB continuaron recibiendo como parte de otro estudio de extensión. Algunos de ellos llegaron a recibir hasta 24 ciclos de BORTEZOMIB no observándose empeoramiento de los efectos secundarios. Los pacientes incluidos en este estudio de extensión tuvieron menos dolor óseo, neuropatía periférica, náuseas, estreñimiento, vómitos y neutropenia, pero más edemas en las extremidades inferiores que los pacientes que no fueron incluidos en este estudio de extensión.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BORTEZOMIB?

En general, la mayoría de los efectos secundarios asociados al tratamiento con BORTEZOMIB son previsibles y manejables. Los más importantes los describiremos a continuación. No obstante, su médico o enfermera le proporcionarán más información detallada sobre éstos y otros efectos secundarios que usted pueda tener.

Recuerde: deberá comunicar a su médico o enfermera CUALQUIER cambio o posible efecto secundario que usted considere.



Neuropatía Periférica

La neuropatía periférica es un problema importante puesto que se ven afectados los nervios en los pies, manos, piernas y/o brazos. La sintomatología de la neuropatía periférica consiste en entumecimiento, cosquilleo e incluso dolor en pies, manos, piernas y/o brazos. Algunos pacientes ya presentan sintomatología de neuropatía periférica derivada de los tratamientos previamente recibidos. Si usted está recibiendo BORTEZOMIB con neuropatía periférica ya previa derivada de los tratamientos previos, deberá prestar mucha atención observando si la sintomatología empeora, puesto que deberá comunicarlo a su médico. Cuando la neuropatía se detecta a tiempo se trata adecuadamente, es reversible en la mayoría de los casos.

Prevención y Tratamiento de la Neuropatía Periférica En el momento en que usted note cualquier sintomatología relacionada con la neuropatía periférica o empeoramiento, si ya la presentaba previamente, deberá comunicarlo a su médico, puesto que la detección precoz y modificación de la dosis que estuviese recibiendo pueden prevenir la progresión de la neuropatía periférica. La notificación a su médico es muy importante para que el efectúe los cambios apropiados de dosis de BORTEZOMIB o de esquema de administración.

Fatiga

La fatiga es un efecto secundario frecuente asociado al tratamiento con BORTEZOMIB. Aunque normalmente no es severa, deberá tener cuidado si tiene que realizar actividades de precisión, como conducir o dirigir maquinaria peligrosa.

Prevención y Tratamiento de la Fatiga

El manejo de la fatiga supone tratamiento de soporte que le indicará su médico. No obstante, la fatiga puede ser minimizada si se mantiene a lo largo del tratamiento:

- Un nivel de actividad moderado.
- Una dieta sana con abundantes líquidos.
- Descansar adecuadamente durante la noche.
- Visitas regularmente a su médico.

Nauseas

Las náuseas pueden aparecer durante el tratamiento con BORTEZOMIB e ir asociadas a vértigo, mareo o desmayos cuando hay deshidratación. El tratamiento médico consiste en reponer líquidos para la deshidratación.

Prevención y Tratamiento de las nauseas

Las precauciones deberán ir encaminadas a prevenir la deshidratación si los vómitos son muy persistentes. Deberá beber una suficiente cantidad de agua u otros líquidos y consultar con su médico si aparecen vértigo, mareo o desmayos. Su médico le administrará medicación antiemética o, si lo precisa, hidratación vía intravenosa.

Diarrea

La diarrea puede aparecer durante el tratamiento con BORTEZOMIB. Si ésta fuera excesiva o muy persistente, podría ir asociada a vértigo, mareo o desmayos debido a la deshidratación.

Prevención y Tratamiento de la diarrea

Las precauciones deberán ir encaminadas a prevenir la deshidratación si la diarrea es persistente. Deberá beber una suficiente cantidad de agua u otros líquidos y consultar con su médico si aparecen vértigo, mareo o desmayos. Su médico le administrará medicación antidiarreica o, si lo precisa, hidratación vía intravenosa.

Descenso en los niveles de plaquetas

Los pacientes que están en tratamiento con BORTEZOMIB presentan frecuentemente una situación denominada trombocitopenia –descenso de los niveles de plaquetas en la sangre. Las plaquetas son unas células presentes en la sangre que intervienen en la coagulación. Cuando los niveles son bajos, pueden aparecer hematomas, sangrado y retraso en la cicatrización. Durante el tratamiento con BORTEZOMIB, los niveles de plaquetas descienden, pero vuelven a sus valores normales durante el periodo de descanso, antes de iniciar un nuevo ciclo.

Prevención y tratamiento del descenso de los niveles de plaquetas

Usted deberá acudir a su médico si nota hematomas o sangrado. El tratamiento supone transfusiones de plaquetas a criterio de su médico.

Hipotensión

Después de recibir BORTEZOMIB usted puede presentar un descenso de los niveles de presión sanguínea. Es importante que comunique a su médico antes de iniciar tratamiento con BORTEZOMIB si presenta historia de vértigo o tensión baja o si está tomando alguna medicación que baje la tensión (tratamiento antihipertensivo). Deberá tener cuidado si presenta mareo o vértigo cuando cambia rápidamente de posición (de acostado a levantado), pues puede ser un signo de hipotensión.

Prevención y Tratamiento de la Hipotensión

Deberá informar a su médico si presenta mareo, vértigo o desmayo tras el tratamiento con BORTEZOMIB y deberá tener mucho cuidado si presenta estos síntomas y tiene que conducir o manejar maquinaria. Deberá tomar precauciones para evitar la deshidratación (beber abundantes líquidos, por ejemplo) e, incluso, su médico le puede prescribir algún tratamiento para subir la tensión. Es muy importante que notifique a su médico si toma alguna medicación, sobre todo si tiene algún tratamiento antihipertensivo.

Otros efectos secundarios de BORTEZOMIB

Otros posibles efectos secundarios asociados al tratamiento con BORTEZOMIB pueden ser dolor de cabeza, insomnio, erupción cutánea, fiebre, tos, dolor de espalda y calambres musculares. No olvide comentar con su médico CUALQUIER cambio que usted note durante el tratamiento con BORTEZOMIB

¿La reducción de dosis de BORTEZOMIB cambia la eficacia del tratamiento?

Durante el tratamiento con BORTEZOMIB deberá acudir regularmente a su médico con quien hablará y comentará todos los efectos secundarios. Su médico puede decidir bajar la dosis de BORTEZOMIB para manejar un efecto secundario que usted presente. La dosis inicialmente recomendada es de 1.3 mg/m². Sin embargo, una dosis de 1.0 mg/m², que es normalmente la primera reducción de dosis que su médico intentará, se ha visto que es suficientemente eficaz en pacientes con mieloma múltiple. En el estudio realizado en 54 pacientes antes comentado, se exploraron dos dosis, sin diferencias entre ambas en cuanto a la eficacia observada. Cabe la posibilidad que su médico le suspenda alguna de las dosis predeterminadas para reducir severidad en algún efecto secundario que presente.



1.4 ¿CÓMO SE ADMINISTRA BORTEZOMIB?

BORTEZOMIB es un polvo liofilizado, que debe ser reconstituido antes de su administración. BORTEZOMIB puede ser administrado por una vía venosa central o periférica. BORTEZOMIB se inyecta en bolo durante un periodo de 3 a 5 segundos. Como ocurre con todos los tratamientos, la primera vez que reciba BORTEZOMIB un médico o enfermera le vigilarán estrechamente.

BORTEZOMIB se administra dos veces por semana durante dos semanas, seguido de un periodo de descanso de 10 días. Los pacientes suelen acudir a la consulta habitualmente los lunes y jueves o martes y viernes ya que entre dos dosis de BORTEZOMIB deben transcurrir, al menos, 72 horas para dar tiempo a las células normales a recuperarse de los efectos del fármaco. Por lo tanto, si hay que hacer algún cambio en el programa de administración, es preferible retrasar la administración un día antes que adelantarla.

Glosario

Agente alquilante: Un agente que impide la replicación del ADN para prevenir el crecimiento y división de las células cancerosas.

Anemia: Bajo nivel de hemáties en la sangre. **Anticuerpo:** Una proteína producida por las células plasmáticas que ayudan a luchar contra las infecciones.

Célula: Es la más pequeña unidad de vida. Cada órgano del cuerpo está constituido por millones de células.

Célula Plasmática: Un tipo de célula de la sangre que procede de los glóbulos blancos que produce anticuerpos.

Efecto secundario: Un efecto causado tras el tratamiento con un fármaco. Hace referencia, normalmente, a un efecto no deseado, aunque hay algunos efectos secundarios que son beneficiosos.

Enzima: Un tipo de proteína que interviene en reacciones químicas para que unas sustancias se transformen en otras.

Glóbulos blancos: Células de la sangre producidas en la médula ósea que contribuyen a luchar contra las infecciones.

Glóbulos rojos: Células de la sangre encargadas de transportar oxígeno desde los pulmones a todos los órganos del cuerpo.

Inhibidor de Proteasoma: Cualquier fármaco que interfiere con la función normal del proteasoma.

Médula ósea: Un tejido blando y esponjoso que se encuentra en la mayoría de los huesos largos y produce todas las células de la sangre, los hemáties, los glóbulos blancos y las plaquetas.

Mieloma Múltiple: Una neoplasia que tiene su origen en las células plasmáticas en la médula ósea. Las células plasmáticas en pacientes con mieloma múltiple producen anticuerpos anormales, alterando el hueso, la médula ósea y otros órganos.

Neuropatía periférica: Entumecimiento, parestesias y/o dolor en pies, manos, piernas y/o brazos.

Plaqueta: Una célula de la sangre que interviene en la coagulación, contribuyendo a reparar vasos sanguíneos cuando están dañados y hay sangrado.

Plasmocitoma: Un tumor que está formado por células plasmáticas.

Proteasoma: Un gran complejo de enzimas que se encarga de degradar proteínas alteradas o bien, proteínas normales que precisan ser degradadas para mantener el equilibrio dentro de la célula. Esta función de reciclaje de proteínas es muy importante para mantener el equilibrio dentro de la célula y regular funciones como el crecimiento y proliferación celular.

Proteína: Un grupo de sustancias que constituyen los principales componentes de la célula.

Proteína Monoclonal (proteína M): Una proteína anormal producida por las células del mieloma que se acumula y produce alteraciones en el hueso y en la médula ósea. Cuando los niveles de proteína M son muy altos, indica que hay una gran cantidad de células plasmáticas en la médula ósea.

