

(ve ne to CLAX)

Nombre genérico: Venetoclax

**Sinónimos:** ABT-199, GDC-0199, RG7601

**Nombres comerciales:** Venclexta™, Venclexto™, Venclyxto™

### Tipo de fármaco:

Venetoclax es un tratamiento dirigido, un agente antineoplásico y un antagonista de la BCL-2 (linfoma de linfocitos B-2) (para una explicación más detallada, consulte la sección **Cómo actúa Venetoclax** más abajo). Para conocer más sobre tratamientos dirigidos e inhibidores de las vías de señalización de linfocitos B, vaya a <https://iwmf.com/publications/> para obtener la Guía de opciones de tratamiento de la IWMF que incluye explicaciones sobre estos fármacos.

### Cómo actúa Venetoclax y qué enfermedades trata este fármaco:

Cada tipo de tratamiento dirigido es un poco diferente, pero todos interfieren en la capacidad de la célula cancerígena de crecer, dividirse, repararse, morir o comunicarse con otras células. Los investigadores identifican características específicas de las células cancerígenas que son diferentes de las células normales. Esta información se utiliza para crear un tratamiento dirigido que ataca las células cancerígenas con un daño mínimo o nulo a las células normales, derivando así en menos efectos secundarios.

Las células normales viven durante un determinado período de tiempo y luego mueren en un proceso llamado apoptosis. La apoptosis normal asegura que el número total de células («la población») será de la cantidad correcta y que no habrá demasiadas células. En algunos cánceres, la muerte celular (apoptosis) se demora. Si las células cancerígenas no mueren en el momento indicado, el cuerpo no se puede deshacer de ellas. El resultado es demasiadas células cancerígenas.

La muerte celular (apoptosis) es un equilibrio delicado. No se desea mucho ni poco. Para regular mejor el nivel adecuado de muerte celular, las células normales tienen proteínas reguladoras que aumentan la muerte celular y otras proteínas reguladoras que disminuyen la muerte celular. Estas proteínas reguladoras deben estar presentes en la cantidad justa. Una de las proteínas de las células normales que disminuyen la muerte celular (apoptosis) es la BCL-2. Cuando hay demasiada BCL-2, la muerte celular disminuye, y el resultado es demasiadas células.

En algunos cánceres, incluyendo MW, las células cancerígenas tienen demasiada BCL-2. El exceso de BCL-2 ocasiona una disminución en la muerte celular, que resulta en una población excesivamente grande de células MW. Si la BCL-2 se puede reducir o inactivar, el nivel adecuado de muerte celular se puede recuperar y la gran población de células MW se puede reducir.

Venetoclax es un tratamiento dirigido de moléculas pequeñas antagonista de la BCL-2, y por lo tanto restaura y promueve la apoptosis (muerte celular) de las células MW. Venetoclax puede ingresar a la

célula MW y unirse a la BCL-2, una proteína antiapoptótica. Al bloquear la BCL-2, venetoclax restaura la apoptosis normal (muerte) de las células cancerígenas.

Varios estudios han demostrado que la BCL-2 está sobreexpresada tanto en los linfocitos B como en las células plasmáticas de los pacientes con MW en comparación con los pacientes sanos. Además, esta sobreexpresión de BCL-2 en pacientes con MW se produce independientemente del estado de la mutación de MYD88 o CXCR4, lo que sugiere un mecanismo fisiopatológico independiente.

Venetoclax tiene la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) y linfoma de linfocitos pequeños (LLP), y leucemia mieloide aguda (LMA). Cabe señalar que si se ha aprobado un fármaco para un uso, los médicos pueden optar por utilizar ese mismo fármaco para otras afecciones si creen que puede resultar útil. Esto se conoce como «uso extraoficial» del medicamento, y hay ensayos clínicos en curso con venetoclax como monoterapia y en combinación con ibrutinib para los pacientes con MW.

Muchos tratamientos utilizados para el MW, como rituximab, bortezomib, carfilzomib, y bendamustina, no tienen la aprobación formal de la FDA para el tratamiento de MW. Sin embargo, el uso de estos tratamientos está respaldado por datos prospectivos, revisados exhaustivamente, publicados en revistas con comités de expertos, e incluidos como parte de las directrices de la National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) y las directrices del grupo de consenso del Taller internacional sobre la macroglobulinemia de Waldenström. Aunque no es categorizado como un régimen preferido en las Directrices NCCN®, venetoclax está listado como uno de los otros regímenes recomendados para pacientes con MW previamente tratados (Directrices NCCN, versión 2.2022, 7 de diciembre de 2021).

Venetoclax se estudió en un ensayo multicéntrico prospectivo en fase 2 de MW con recaída o resistencia, en el que se mostraron resultados provisionales prometedores, con una tasa de respuesta global del 84 %, una tasa de respuesta general del 81 % y una tasa de respuesta mayor del 19 %. La tasa de respuesta general fue menor en enfermedad resistente frente a la enfermedad con recaída (50 % vs. 95 %). El tiempo promedio de seguimiento fue de 33 meses y la supervivencia libre de progresión fue de 30 meses. (Para ver las definiciones para esas categorías de respuesta vaya a <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12102>). En particular, las mutaciones de CXCR4, que pueden reducir la respuesta al ibrutinib, no afectaron a la respuesta del tratamiento o la supervivencia libre de progresión. El único efecto secundario severo, recurrente y no deseado fue la neutropenia, la presencia de un número de neutrófilos más bajo de lo normal (45 %). Un neutrófilo es un tipo de leucocito que ayuda a combatir las infecciones por bacterias. Este efecto secundario incluyó un episodio de neutropenia febril, indicado por fiebre junto con neutropenia. No se informaron muertes entre los 32 pacientes durante el curso del estudio. A la mitad de este ensayo clínico, se descubrió que el venetoclax era un tratamiento activo y tolerable en pacientes con MW previamente tratados, sin importar la exposición previa a inhibidores de BTK, como ibrutinib, acalabrutinib, o zanubrutinib. No hubo episodios de síndrome de lisis tumoral clínico (vea la explicación en **Efectos secundarios de Venetoclax**), brote de inmunoglobulina M, neuropatía, cánceres secundarios, o arritmias

cardíacas (una afección en la cual el corazón late a un ritmo irregular o anormal) asociados con el tratamiento con venetoclax.

En base a los resultados promisorios vistos con la combinación de ibutrinib y venetoclax en pacientes con LLC, comenzó un estudio de fase 2 utilizando esta combinación en el tratamiento de paciente con MW sin tratamiento previo con la mutación del MYD88. Ambos medicamentos se están administrando durante una duración fija de dos años con un seguimiento de cuatro años. El resultado deseado es que esta combinación elimine la mayoría de las células malignas en la médula ósea y dé como resultado una respuesta al tratamiento que le permita a los pacientes tener una pausa de tratamiento prolongada. Los inhibidores de BCL-2 de segunda generación están en desarrollo.

### **Cómo se administra Venetoclax:**

Venetoclax es una monoterapia (un fármaco) administrada en dosis crecientes, hasta 800 mg diarios para pacientes con MW previamente tratados. Es un comprimido que se toma por vía oral, y presenta la concentración máxima a las 5 - 8 horas después de la ingestión. Los comprimidos deben ingerirse enteros una vez al día con agua a la hora de las comidas, ya que los alimentos aumentan la biodisponibilidad. La dosis de venetoclax se administra en dosis crecientes a lo largo de varias semanas para reducir al mínimo los posibles efectos secundarios. Venetoclax se suministra en comprimidos de 10 mg, 50 mg y 100 mg. Los comprimidos no deben triturarse, cortarse o disolverse en agua, ya que esto podría reducir la concentración plasmática de venetoclax hasta en un 50 %. Deben almacenarse a temperatura ambiente. La dosis no se debe cambiar ni el paciente puede suspenderla sin indicación médica. La dosis debe tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Si olvida una dosis de venetoclax y han pasado menos de ocho horas, tome la dosis olvidada inmediatamente y, a continuación, tome la siguiente dosis como de costumbre. Si olvida una dosis de venetoclax y han pasado más de ocho horas, espere, no tome la dosis olvidada; tome la siguiente dosis de venetoclax a la hora habitual. No tome más de una dosis de venetoclax a la vez durante cualquier día. Llame a su médico, a un centro de control de intoxicaciones, o a la sala de emergencias inmediatamente si toma demasiado de una vez. **Durante la toma de venetoclax, no debe beber zumo de pomelo ni comer pomelos, naranjas agrias (se suelen utilizar en la elaboración de mermeladas) ni carambolas. Estos alimentos pueden aumentar la cantidad de venetoclax en la sangre.** También puede interactuar con otros fármacos, como antifúngicos azólicos, conivaptan, claritromicina, inhibidores de la proteasa, eritromicina, ciprofloxacina, diltiazem, dronedarona, verapamilo, amiodarona, azitromicina, captopril, carvedilol, ciclosporina, felodipino, quercetina, quinidina, ranolazina, ticagrelor, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, bosentan, efavirenz, etravirina, modafinilo, nafcilina, everolimus y sirolimus. Estos fármacos no deben tomarse simultáneamente con venetoclax. Si se toma warfarina simultáneamente con venetoclax, se recomienda aumentar la frecuencia de la vigilancia del índice internacional normalizado (IIN) para detectar un aumento de la hemorragia o de otras toxicidades causadas por la warfarina. Si debe combinarse la toma de venetoclax simultáneamente con la de digoxina, esta debe tomarse al menos seis horas antes de la toma de venetoclax.

La cantidad de venetoclax recetada depende de muchos factores, como su estado de salud general, otros problemas de salud, su cifra absoluta de neutrófilos (CAN), u otros medicamentos que esté tomando. Su médico determinará su dosis y la pauta.

## **Efectos secundarios de Venetoclax:**

Los efectos secundarios de venetoclax y su gravedad dependen de la cantidad de fármaco administrada. Las dosis altas pueden producir efectos secundarios más graves. La mayoría de las personas no experimentará todos los efectos secundarios mencionados. A menudo, la aparición, duración e intensidad de los efectos secundarios son predecibles. Casi siempre son reversibles y desaparecen una vez terminado el tratamiento. No existe ninguna relación entre la presencia de los efectos secundarios y la eficacia del fármaco.

Los siguientes efectos secundarios son frecuentes (se producen en más del 30 % de los pacientes) en pacientes tratados con venetoclax: cifra baja de leucocitos, que aumenta el riesgo de infección, como neumonía, infección sanguínea (septicemia), diarrea y náuseas.

Los siguientes son los efectos secundarios menos frecuentes (se producen en aproximadamente el 10 - 29 % de los pacientes): anemia, cifra baja de trombocitos (aumenta el riesgo de hemorragia), infección respiratoria de vías altas (síntomas de resfriado), fatiga, niveles altos o bajos de potasio en la sangre, fiebre, vómitos, dolor de cabeza, niveles altos de fosfato en la sangre, estreñimiento, tos, hinchazón, dolor de espalda, pirexia (aumento de la temperatura corporal o fiebre) y neumonía.

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es un efecto secundario grave, aunque poco frecuente, que puede producirse a raíz del tratamiento con venetoclax; suele producirse en las primeras 24 - 48 horas desde el inicio del tratamiento. Con el tratamiento, se mueren rápidamente grandes cantidades de células cancerígenas. Estas células liberan ácido úrico, potasio y fósforo en el torrente sanguíneo y pueden provocar una insuficiencia renal. Debe tenerse precaución para prevenir el síndrome de lisis tumoral.

**Cuando tome venetoclax, beba por lo menos dos o tres litros de líquido cada 24 horas, especialmente las 48 horas antes de la primera dosis, el día de la primera dosis y siempre que la aumente, a menos que el equipo de asistencia médica le indique lo contrario. Es importante que comunique inmediatamente a su profesional sanitario si no puede orinar o tiene síntomas inusuales.**

## **Qué le debo decir a mi médico antes de tomar este medicamento**

Antes de iniciar el tratamiento con venetoclax, asegúrese de que su profesional sanitario sepa si está tomando cualquier otro medicamento. Debe saber si usted tiene alguna de estas afecciones: gota, niveles altos de ácido úrico en sangre, nefropatía, hepatopatía, niveles altos o bajos de potasio, fósforo o calcio en sangre, una reacción inusual o alérgica al venetoclax, a otros medicamentos, alimentos, colorantes o conservantes. No reciba ningún tipo de vacuna o inmunización durante el tratamiento con venetoclax sin la aprobación de su médico. Venetoclax puede disminuir la respuesta inmunitaria a las vacunas. No se deben administrar vacunas elaboradas con microbios vivos atenuadas antes, durante o después del tratamiento hasta que se haya producido la recuperación de los linfocitos B, debido al riesgo de que aumenten las reacciones adversas a la vacuna.

Tanto para hombres como para mujeres: deben usarse anticonceptivos y evitar concebir un hijo (quedarse embarazada) mientras se tome venetoclax, ya que puede ser perjudicial para el feto. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos de barrera, como los preservativos, durante el tratamiento y al menos un mes después de finalizarlo. Consulte con su médico cuándo se podrá quedar embarazada de una manera segura o concebir un hijo después del tratamiento. No amamante mientras esté tomando este medicamento, ya que es posible que se segregue a la leche materna. Venetoclax puede causar problemas de fertilidad en los hombres. Puede afectar a la capacidad de engendrar un hijo. Hable con su profesional sanitario si tiene alguna duda respecto a la fertilidad. En el caso de experimentar cualquier síntoma inusual, notifíquese siempre a su profesional sanitario.

### **Cuándo debe ponerse en contacto con su médico o profesional sanitario:**

Póngase en contacto con su médico o profesional sanitario de inmediato, de día o de noche, si experimenta alguno de los siguientes síntomas: fiebre de 38 °C (100,5 °F) o más alta o escalofríos (ambos son posibles signos de infección).

Póngase en contacto con su profesional sanitario en un plazo de 24 horas tras haber notado cualquiera de los siguientes síntomas: náuseas que interfieren con la capacidad de comer y no se alivian con los medicamentos recetados, vómitos, diarrea (de 4 a 6 episodios en un período de 24 horas), incapacidad para comer (por causas distintas a las náuseas) o beber durante 24 horas, signos de deshidratación (cansancio, sed, boca seca, orina en menor cantidad y de color oscuro), mareos, coloración amarillenta de la parte blanca de los ojos, signos de infección (tos sin mucosidad, secreción nasal, escozor al orinar, enrojecimiento o hinchazón, formación de pus en el lugar de una lesión o incisión), fatiga que interfiere con las actividades cotidianas ( ducharse, bañarse, cocinar, etc.), hinchazón, cualquier signo de hemorragia o hematomas inusuales, heces negras, alquitranadas o con sangre, sangre en la orina o sangrado menstrual abundante.

### **Consejos para el cuidado personal durante la toma de Venetoclax:**

Existe un mayor riesgo de infección, por lo que debe tratar de evitar las multitudes o el contacto con personas resfriadas. Notifique de inmediato a su profesional sanitario si experimenta fiebre o cualquier otro signo de infección. Lávese las manos con frecuencia. No se toque los ojos ni el interior de la nariz a menos que se haya lavado las manos y no haya tocado nada después de lavarlas.

Si las náuseas se vuelven molestas, tome medicamentos antieméticos según se lo prescriba el equipo de asistencia médica, y coma poco y con frecuencia. Chupar caramelos y mascar chicle también puede aliviarlas.

Póngase en contacto con su equipo de atención sanitaria antes de programar citas con el dentista o intervenciones quirúrgicas dentales.

Utilice una maquinilla de afeitar eléctrica para minimizar una posible hemorragia. Evite los deportes de contacto o actividades que puedan causar lesiones.

Evite la exposición al sol. Use protector solar FPS 15 (o superior) y ropa protectora. Descanse mucho y aliméntese bien. Notifique todos los síntomas o efectos secundarios a su equipo de asistencia

médica. Le podrá recetar medicamentos o facilitar sugerencias que sean eficaces para controlar estos problemas.

### **Seguimiento y pruebas durante la toma de Venetoclax:**

Durante el tratamiento con venetoclax, su equipo de atención sanitaria supervisará los efectos secundarios y comprobará la respuesta al tratamiento. Se realizarán análisis de sangre periódicos para controlar el hemograma, así como la función de otros órganos, como los riñones y el hígado.

### **Agradecimientos**

La IWMF agradece los importantes aportes que han supuesto las directrices terapéuticas publicadas por los Talleres internacionales sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWWM) y la National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). La IWMF le agradece al Dr. Jorge J. Castillo, del Dana Farber Cancer Institute, la revisión de esta ficha técnica.

### **Acerca de la IWMF**

The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) es una organización sin fines de lucro 501(c)(3), dirigida por voluntarios y fundada por pacientes con una visión importante: « Un mundo sin MW » y la misión de « Apoyar y educar a todos los afectados por la MW mientras se avanza en la búsqueda de una cura. » Se puede encontrar más información acerca de la macroglobulinemia de Waldenström y los servicios y apoyo de la IWMF y sus organizaciones afiliadas en nuestro sitio web [www.iwmf.com](http://www.iwmf.com).

La IWMF depende de donaciones para continuar su misión y apreciamos su apoyo. La Fundación posee una oficina comercial en 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Puede ponerse en contacto por teléfono al +1 941-927-4963, por fax al +1 941-927-4467 o por correo electrónico a [info@iwmf.com](mailto:info@iwmf.com).

La información presentada solo tiene una finalidad educativa. No pretende reemplazar el asesoramiento profesional de un médico. Los pacientes deberían utilizar la información provista en consulta con un especialista médico con experiencia en el tratamiento de la MW, que es quien debe tratarlos. Les pedimos a los pacientes que no utilicen la información del presente documento sin comentárselo a su especialista médico.

Copyright© The International Waldenström's Macroglobulinemia Foundation, enero de 2022

Adaptado del sitio web de Chemocare, [www.chemocare.com](http://www.chemocare.com), patrocinado por Cleveland Clinic, y del BC Cancer Drug Manual® [www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual](http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual).