

(ix-AZ-oh-mib)

Nombre genérico: Ixazomib

Nombre comercial: Ninlaro® de Takeda

Tipo de fármaco: Ixazomib es un tratamiento dirigido y está clasificado como "inhibidor del proteasoma". (Para más información, vea "**¿Cómo funciona Ixazomib?**" a continuación)

¿Qué enfermedades se tratan con el Ixazomib?

Ixazomib fue aprobado por la Administración estadounidense de medicamentos y alimentos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el tratamiento del mieloma múltiple recidivante o resistente. Es un inhibidor del proteasoma más nuevo que se administra oralmente. Se evaluó en ensayos clínicos para el tratamiento de la macroglobulinemia de Waldenström (MW). Como la mayoría de los tratamientos para la MW (excepto ibrutinib y zanubrutinib), ixazomib no fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la MW y, como tal, su uso se considera "alternativo". Uso alternativo significa que si se ha aprobado un medicamento para un uso, los médicos pueden optar por utilizar ese mismo medicamento para otras afecciones o en diferentes combinaciones si creen que puede resultar útil. El motivo para usar ixazomib para la MW es que los inhibidores del proteasoma, bortezomib (Velcade) y carfilzomib (Kyprolis) demostraron tener mucha eficacia en la MW pero con altas tasas de neuropatía periférica (entumecimiento/hormigueo en manos/pies) con bortezomib y mayor riesgo de complicaciones cardíacas con carfilzomib. Ixazomib se tolera bien, es muy eficaz y tiene bajas tasas de neuropatía periférica y complicaciones cardíacas.

¿Cómo funciona el ixazomib?

La inhibición de proteasoma es un estándar de cuidado para el tratamiento de pacientes con MW, con una tasa aproximada de uso como tratamiento de primera línea en el 10 % al 15 % de los pacientes con MW, informada en un estudio basado en población de la base de datos del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de Estados Unidos. De manera similar, un estudio de registros médicos a gran escala de Europa informó una tasa aproximada de uso del 5 % al 10 % de inhibidores del proteasoma en el tratamiento de pacientes con MW. Varios estudios informaron resultados alentadores sobre la combinación de inhibidores del proteasoma y rituximab como tratamiento primario en pacientes con MW, con tasas de respuesta general entre el 85 % y el 95 %, tasas de respuesta importante entre el 60 % y el 80 % y supervivencia libre de enfermedad promedio de entre 40 y 60 meses. Sin embargo, se informó la interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica con bortezomib y debido a problemas cardíacos con carfilzomib, especialmente en pacientes de más de 65 años. Además, el bortezomib se administra de manera intravenosa o subcutánea y el carfilzomib se administra de manera intravenosa, lo que requiere visitas una o dos veces por semana a los centros de infusión para recibir el tratamiento mientras que el ixazomib se puede tomar en casa.

El ixazomib se dirige contra e inhibe reversiblemente el complejo de enzima proteasoma dentro de la célula. El proteasoma es parte de la maquinaria de la célula que degrada y desecha las proteínas defectuosas o innecesarias, como un basurero. Cuando fármacos inhibidores como ixazomib alteran el proteasoma, la "basura" de la proteína se acumula y obstruye a la célula, llevando a la muerte celular (apoptosis). Algunos tipos de células cancerosas, como las de la MW, generan y acumulan proteínas más rápido y, por lo tanto, son más susceptibles a la acción de los inhibidores del proteasoma que las células normales.

Se evaluó en un ensayo clínico de Fase 2 de 26 pacientes con MW sin tratamiento previo el uso de ixazomib combinado con dexametasona y rituximab (régimen IDR). Todos los participantes tenían la mutación MYD88 L265P y el 58 % también tenía la mutación CXCR4. La tasa de respuesta global fue del 96 %, que no se vio afectada por el estado de mutación CXCR4. El tiempo promedio de respuesta fue más largo en pacientes con la mutación CXCR4 (12 semanas vs. 8 semanas), pero no hubo diferencia estadística importante en la

supervivencia libre de progresión basada en el estado de mutación CXCR4. Los efectos adversos más comunes fueron leves síntomas gastrointestinales y reacciones a la infusión de rituximab.

El IDR también se evaluó en un ensayo de Fase 2 de 59 pacientes con MW recidivantes o resistentes en los Países Bajos, Bélgica y Grecia. La primera dosis de rituximab fue intravenosa con las dosis subsiguientes administradas por vía subcutánea. La tasa de respuesta global fue del 71 %. 16 pacientes sufrieron efectos adversos y fueron principalmente infecciones. Se observó el inicio o se agravaron las neuropatías periféricas en 16 pacientes (grado 1 en 69 %; grado 2 en 25 %) y fue reversible en 10 de ellos. En este estudio, no hubo diferencia estadística importante en la supervivencia libre de progresión basada en el estado de mutación CXCR4, aunque hubo una tendencia a que los pacientes con mutaciones CXCR4 tuvieran una supervivencia libre de progresión más corta.

Esta ficha técnica está basada en directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN® Guidelines) en el consenso más reciente de recomendaciones de tratamiento del Taller internacional sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWWM). La NCCN® es una alianza sin fines de lucro de 31 centros especializados en cáncer en los Estados Unidos. El IWWM es un taller bianual para que la comunidad científica de la MW colabore y comparta sus investigaciones más recientes. El IDR no se encuentra como régimen preferido para uso en primera línea en las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN® Guidelines) y el Taller internacional sobre la macroglobulinemia de Waldenström (IWWM) pero es una opción alternativa en el marco de primera línea. Como es cierto con otros inhibidores del proteasoma, se recomienda el uso de profilaxis contra el herpes, y puede ocurrir una disminución en los niveles de IgA e IgG.

¿Cómo se administra el ixazomib?

El ixazomib se administra por boca en una cápsula de 4 mg una vez por semana durante tres de cuatro semanas (días 1, 8, 15 de un ciclo de 28 días), junto con dexametasona en el mismo día y con rituximab intravenoso en el día 1 comenzando el Ciclo 3. El rituximab no se suele administrar durante los Ciclos 1 y 2 debido al riesgo de llamarada de IgM. Este protocolo se administra durante seis ciclos de inducción de 4 semanas seguido de seis ciclos de 8 semanas de mantenimiento, por un total de 12 ciclos.

Las cápsulas se deben tomar con el estómago vacío (una hora antes o dos horas después de comer) y se debe tragar entera con un vaso con agua. La cápsula no se puede moler, masticar o disolver. El ixazomib se debe tomar el mismo día de la semana y a la misma hora. Si una dosis se retrasa o se saltea, solo se debe tomar si la próxima dosis programada es al menos en 72 horas. Si se vomita, no se debe repetir la dosis pero se retoma en la próxima dosis programada. La cantidad de ixazomib indicado depende de muchos factores, como la salud general u otros problemas de salud (p. ej. problemas renales o hepáticos). Su equipo de asistencia médica determinará la dosis exacta y el programa.

La prevención de la culebrilla (herpes zoster) se logra con medicamentos antivirales. Los inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores H2 para bloquear y disminuir la producción de ácidos estomacales se administran a través del tratamiento de IDR. Se recomienda el uso preventivo de plasmaféresis antes de la administración de rituximab para pacientes con niveles séricos de IgM de 4000 mg/dL o más para minimizar el riesgo de llamarada de IgM (niveles muy altos de IgM).

¿Cuáles son los efectos secundarios del ixazomib?

Los efectos secundarios del ixazomib y su gravedad dependen de la cantidad de fármaco administrado. Las dosis altas pueden producir efectos secundarios más graves. La mayoría de las personas no sufre todos los efectos secundarios mencionados en esta ficha técnica. A menudo, la aparición, la duración y la intensidad de los efectos secundarios son predecibles. Casi siempre son reversibles y desaparecen después de haber terminado el tratamiento. Los efectos secundarios del ixazomib pueden ser bastante manejables. Hay muchas opciones para minimizar o prevenir los efectos secundarios del ixazomib.

Los siguientes efectos secundarios del ixazomib son comunes y temporales (se producen en más del 30 % de los pacientes): bajos conteos globulares (glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas), lo cual aumenta el riesgo de transfusión de sangre, infección, anemia o hemorragia. Las plaquetas están en sus valores más bajos durante los días 14 a 21 del ciclo de 28 días. La diarrea o el estreñimiento también son efectos secundarios comunes.

Los siguientes efectos secundarios menos comunes (ocurren en el 10 % al 29 % de los pacientes) incluyen: neuropatía periférica (entumecimiento/hormigueo en manos/pie), náuseas, problemas oculares (visión borrosa, ojos secos y conjuntivitis), edema periférico (inflamación de las piernas/tobillos), vómitos, sarpullido en la piel e infecciones respiratorias de vías altas.

No se enumeran todos los efectos secundarios. Los efectos secundarios que son muy raros, ocurren en menos del 10 por ciento de los pacientes, no se enumeran en este documento. Pero siempre debe notificarle cualquier síntoma inusual que presente a su profesional sanitario.

¿Cuándo debe contactarse con un profesional sanitario?

Póngase en contacto con su profesional sanitario inmediatamente, de día o de noche, si padece alguno de los siguientes síntomas:

- Fiebre de 38 °C (100.4 °F) o más, escalofríos (posibles signos de infección)
- Hemorragias o hematomas inusuales
- Heces negras o alquitranadas o sangre en sus heces
- Sangre en la orina

Los siguientes síntomas requieren atención médica pero no representan ninguna urgencia. Póngase en contacto con su profesional sanitario dentro de las 24 horas de notar alguno de los siguientes:

- Náuseas (interfiere con la capacidad de comer no se calman con los medicamentos recetados)
- Vómitos (vomitar más de 4 o 5 veces en un lapso de 24 horas)
- Diarrea (4 a 6 episodios en un lapso de 24 horas)
- Estreñimiento que no se va con el uso de laxantes
- Fatiga extrema (imposibilidad de realizar actividades de cuidado personal)
- Irritación bucal (enrojecimiento doloroso, inflamación y úlceras)
- Piel u ojos amarillentos
- Inflamación de pies o tobillos
- Aumento de peso repentino
- Signos de infección como enrojecimiento o inflamación, dolor al tragar, tos con mucosidad o dolor al orinar
- Imposibilidad de comer o beber durante 24 horas o síntomas de deshidratación: cansancio, sed, sequedad bucal, orina oscura y escasa o mareos

Notifíquese siempre cualquier síntoma inusual que presente a su equipo de asistencia médica.

¿Qué medidas de cuidado personal puede tomar mientras se le administre ixazomib?

- Tome al menos de dos a tres litros de líquido cada 24 horas, a menos que se le indique lo contrario.
- Debido al mayor riesgo de infección, trate de evitar las multitudes o el contacto con personas resfriadas y notifique de inmediato a su equipo de asistencia médica si experimenta fiebre o cualquier otro signo de infección.
- Lávese las manos con frecuencia.

- Para ayudar a tratar o prevenir la irritación bucal, utilice un cepillo dental suave y, si tiene irritaciones o molestias en la boca, enjuáguese la boca tres veces al día con una cucharadita de bicarbonato con 250 ml de agua.
- Para minimizar la posibilidad de hemorragia, utilice una maquinilla de afeitar eléctrica y un cepillo de dientes suave.
- Evite los deportes de contacto o actividades que puedan causar lesiones.
- Para reducir las náuseas, tome medicamentos antieméticos según se lo prescriba su equipo de asistencia médica y coma poco y con frecuencia.
- Siga el régimen del medicamento antidiarreico recetado por su equipo de asistencia médica.
- Si tiene diarrea, los cambios en la dieta pueden ayudar a reducirla:
 - Beba una cantidad abundante de líquidos claros (8 o 10 vasos al día). Ejemplos: Gatorade®, caldo, gelatina®, agua, etc.
 - Coma con frecuencia pequeñas cantidades de alimentos blandos con bajo contenido de fibra. Ejemplos: plátano, arroz, fideos, pan blanco, pollo sin piel, pavo o pescado blanco suave.
 - Evite alimentos como:
 - Alimentos grasientos, grasos o fritos.
 - Verduras o frutas crudas.
 - Especias fuertes.
 - Panes y cereales integrales, frutos secos y palomitas de maíz.
 - Alimentos y bebidas que causan flatulencia (alubias, repollo, bebidas gaseosas).
 - Productos que contengan lactosa, suplementos o alcohol.
 - Limite los alimentos y bebidas con cafeína y las bebidas que estén extremadamente calientes o frías.
- Para mantener el intestino funcionando si se desarrolla estreñimiento, su equipo de asistencia médica puede indicarle un ablandador de heces para ayudarle a prevenir el estreñimiento que pueda causar este medicamento.
- Evite la exposición al sol. Use protector solar FPS 30 (o superior) y ropa protectora.
- En general, debe reducirse al mínimo o evitarse por completo el consumo de bebidas alcohólicas. Debe hablar de esto con su equipo de asistencia médica.
- Descansar mucho.
- Se debe mantener una buena nutrición.
- Permanecer tan activo como pueda. Se recomienda realizar ejercicios suaves, como una caminata diaria.
- Antes de comenzar el tratamiento con ixazomib, asegúrese de comentarle a su médico sobre *cualquier* otro medicamento que esté tomando (medicamentos recetados, de venta libre, vitaminas, productos de herbolario, etc.). Pueden producirse graves interacciones con otros medicamentos.
- No tome aspirinas ni productos que contengan aspirina, a menos que su médico se lo permita específicamente.
- No tome hierba de San Juan mientras esté en tratamiento.
- No reciba ningún tipo de vacuna sin la aprobación de su médico mientras está tomando ixazomib.
- Informe a su profesional de la salud si está embarazada o puede estar embarazada antes de comenzar este tratamiento. El ixazomib puede ocasionar daño fetal cuando se le administra a una mujer embarazada por lo que el fármaco no se le debe administrar a una mujer embarazada o que pretende quedar embarazada. Si una mujer queda embarazada mientras toma ixazomib, el medicamento se debe interrumpir inmediatamente y la mujer debe recibir asesoramiento adecuado.
- Tanto para hombres como para mujeres: Use anticonceptivos y no conciba hijos (quedar embarazada) mientras toma ixazomib. Los métodos anticonceptivos de barrera, como los preservativos, se recomiendan durante 90 días después de la última dosis de ixazomib.
- No amamante mientras toma ixazomib.

- Si sufre síntomas o efectos secundarios, no dude en comunicarlos a su equipo de asistencia médica. Le podrá recetar medicamentos o facilitar sugerencias que sean eficaces para controlar estos problemas.

¿Cómo se llevan a cabo la supervisión y las pruebas mientras se toma ixazomib?

Mientras se le administren tratamientos con ixazomib, su equipo de asistencia médica le examinará con regularidad para controlar los efectos secundarios y comprobar su respuesta al tratamiento. Se solicitarán 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 las aportaciones 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 también agradece a la Dr. Shayna Sarosiek del Dana-Farber Cancer Institute de Boston, MA, por la revisión médica de esta publicación.

Esta ficha técnica es una adaptación de parte del contenido del sitio web Chemocare, www.chemocare.com, patrocinado por la Cleveland Clinic.

Acerca de la IWMF

The International Waldenstrom'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.

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 través de info@iwmf.com.

La información presentada solo tiene una finalidad educativa. No pretende reemplazar el asesoramiento profesional de un médico. Antes de usar la información, los pacientes deben consultar 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 sin comentárselo a su especialista médico.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

Diciembre de 2021