

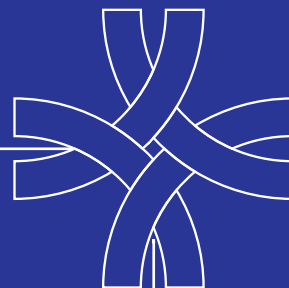
Revisión
de Fármacos:

MIELOMA MÚLTIPLE

Entrevista Clínica y Atención Farmacéutica
al paciente hematológico

2022





REVISIÓN
DE FÁRMACOS
MIELOMA
MÚLTIPLE

ENTREVISTA CLÍNICA
Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA
AL PACIENTE ONCOHEMATOLÓGICO



© 2022. SEFH. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

ISBN: 978-84-09-40910-5

La presente publicación se ha desarrollado gracias a la colaboración de: Abbvie, Amgen, Astrazeneca, Clinigen, GSK, Incyte, Janssen, MSD, Pfizer, Vifor Pharma y Kyowa Kirin.

Las entidades colaboradoras no han participado en la redacción, ni revisión de su contenido, que ha sido elaborado de forma independiente.

Ninguna parte de esta publicación podrá reproducirse o transmitirse por medio alguno o en forma alguna, bien sea electrónica o mecánicamente, tales como el fotocopiado y la grabación o a través de cualquier sistema de almacenamiento y recuperación de información sin el previo consentimiento escrito de los Autores y/o de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Aunque se ha tenido el máximo cuidado en la recopilación y verificación de la información contenida en esta publicación con el objeto de asegurar su veracidad, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados no se responsabilizarán de la actualización continuada de la información ni de cualquier omisión, inexactitud o error expresado en esta publicación. Tampoco se responsabilizarán de los posibles perjuicios y/o daños que se pudieran ocasionar a individuos o instituciones que pudieran ser consecuencia de la utilización de la información, métodos, productos, instrucciones e ideas que se proporcionen en esta publicación. Dado el rápido progreso con el que avanzan las ciencias médicas, los Autores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y sus asociados recomiendan que se realicen las comprobaciones oportunas al margen de los diagnósticos y dosificaciones que se indican en esta publicación. La inclusión o exclusión de cualquier producto no implica que su uso esté recomendado o rechazado. El uso que se haga de marcas comerciales se destina únicamente a meros fines de identificación del producto y no implica el respaldo o patrocinio del mismo.



Calle de Serrano, 40 - 2º Dcha
28001 - Madrid. España
Telf: 915 71 44 87

sefh@sefh.es
www.sefh.es

ÍNDICE DE AUTORES

GRUPO DE FARMACIA ONCOLÓGICA DE LA SEFH
(GEDEFO)

COORDINADORAS DEL DOCUMENTO

Irene Mangues Bafalluy

Doctora en Farmacia. Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Unidad de Farmacia Oncológica y Hematológica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

M. Estela Moreno Martínez

Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Adjunta de Farmacia. Equipo de Atención Farmacéutica Onco-Hematología. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

AUTORAS DEL DOCUMENTO

Anna Farriols Danés

Farmacéutica Especialista. Unidad de Farmacia Oncológica y Hematológica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Marta Gilabert Sotoca

Farmacéutica Adjunta. Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Unidad de Farmacia Oncológica y Hematológica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Irene Mangues Bafalluy

Doctora en Farmacia. Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Unidad de Farmacia Oncológica y Hematológica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Nuri Quer Margall

Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Coordinadora Unidad Farmacia Oncológica. Institut Català Oncologia de Girona

Mireia Riba Solé

Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Farmacéutica Adjunta. Equipo de Atención Farmacéutica Onco-Hematología. Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Judit Rius Perera

Farmacéutica Adjunta. Unidad de Farmacia Oncológica y Hematológica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida

Jana Vidal Otero

Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP). Farmacéutica Especialista. Unidad de Dispensación Ambulatoria - Área General. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

Maria Vuelta Arce

Farmacéutica Adjunta. Unidad de Farmacia Oncológica y Hematológica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

■ PRÓLOGO	9
■ GLOSARIO DE TÉRMINOS	10
1. DEFINICIÓN E INCIDENCIA	11
2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	11
3. ESTUDIOS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO	12
4. HALLAZGOS CLÍNICO-BIOLÓGICOS	12
5. FORMAS ESPECIALES DE MIELOMA	13
6. FACTORES PRONÓSTICO Y CLASIFICACIÓN	13
7. CRITERIOS DE RESPUESTA	15
8. TRATAMIENTO	16

PROTOCOLO 1.	BORTEZOMIB + LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (VRd)	27
PROTOCOLO 2.	BORTEZOMIB + TALIDOMIDA + DEXAMETASONA (VTD)	35
PROTOCOLO 3.	CICLOFOSFAMIDA- BORTEZOMIB-DEXAMETAXONA inducción candidatos a trasplante (VCD o CVD o CyborD)	43
PROTOCOLO 4.	MELFALAN 200	51
PROTOCOLO 5.	LENALIDOMIDA mantenimiento post-TPH	57
PROTOCOLO 6.	DARATUMUMAB + LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (DRd)	63
PROTOCOLO 7.	DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + MELFALAN + PREDNISONA (D-VMP) ..	71
PROTOCOLO 8.	BORTEZOMIB + MELFALÁN + PREDNISONA (VMP)	81
PROTOCOLO 9.	LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (Rd o Ld)	89
PROTOCOLO 10.	LENALIDOMIDA + MELFALÁN + PREDNISONA (MPR)	95
PROTOCOLO 11.	CARFIZOMIB + LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (KRd)	101
PROTOCOLO 12.	CARFIZOMIB + DEXAMETASONA (Kd)	109
PROTOCOLO 13.	BORTEZOMIB-DEXAMETAXONA (VD)	117
PROTOCOLO 14.	DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + DEXAMETASONA (DVd)	123
PROTOCOLO 15.	DARATUMUMAB MONOTERAPIA	133
PROTOCOLO 16.	POMALIDOMIDA + DEXAMETASONA (Pom/dex).....	141
PROTOCOLO 17.	DEXAMETASONA /TALIDOMIDA /CISPLATINO /DOXORUBICINA/ CICLOFOSFAMIDA /ETOPÓSIDO (DT-PACE).....	149
PROTOCOLO 18.	CICLOFOSFAMIDA- BORTEZOMIB-DEXAMETAXONA en progresión (VCD o CVD o CyborD)	157
PROTOCOLO 19.	BUSULFAN MELFALAN (BU-MEL)	165
PROTOCOLO 20.	FLUDARABINA BUSULFAN (FLU-BU)	171
PROTOCOLO 21.	CICLOFOSFAMIDA- DEXAMETASONA.....	177
PROTOCOLO 22.	CICLOFOSFAMIDA- PREDNISONA	183

El farmacéutico hematológico optimiza la farmacoterapia y provee al paciente de información sobre su tratamiento con el fin de mejorar la seguridad, la comprensión y adherencia al tratamiento, y potenciar su autonomía. La comunicación y, por tanto, la entrevista clínica, son puntos clave para conseguir estos objetivos.

El tratamiento del mieloma múltiple engloba mayoritariamente esquemas de alta complejidad. Estos pueden incluir medicación intravenosa o subcutánea que se administra al paciente de forma ambulatoria en Hospital día, junto con antineoplásicos orales que se le dispensan en las Consultas Externas de los Servicios de Farmacia y otros fármacos que son de dispensación en oficina de farmacia y que se toman en días concretos del ciclo de forma no continuada. Este hecho resalta la importancia del farmacéutico hematológico como formador/informador del paciente para optimizar el cumplimiento del tratamiento. En este sentido destacar la importancia de los calendarios diseñados para cada protocolo que nos ayudarán en esta labor.

El tratamiento del mieloma múltiple está en constante investigación y la opción de ofrecer al paciente un ensayo clínico está siempre presente. Somos conscientes que sería recomendable una actualización continua con la aparición de los nuevos esquemas y nueva información sobre situación de financiación de los medicamentos y sus combinaciones.

Recordar que algunos de los esquemas empleados en el tratamiento del mieloma, especialmente los que incluyen talidomida, lenalidomida y pomalidomida disponen de un programa de gestión de riesgo específico debido a su potencial teratígeno.

Y en tiempos de COVID19 no podemos olvidar que los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar menor respuesta a la vacunación.

El grupo de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria @GEDEFO_SEFH desarrolló un modelo de entrevista clínica y otro de estratificación de pacientes en función de la complejidad de éste y de su tratamiento con la finalidad de ofrecer atención farmacéutica individualizada y conseguir el máximo beneficio clínico de una manera eficiente. Este modelo es de mucha utilidad también en mieloma múltiple puesto que muchos pacientes se estratificarán como de elevada complejidad y requerirán recursos de atención farmacéutica especializada.

Los autores en representación de GEDEFO

Enero 2022

GLOSARIO DE TERMINOS

AMO:	Aspirado Médula Ósea
ASO-PCR: . .	Allele-specific oligonucleotide - polymerase chain reaction
β2M:	Beta 2 microglobulina
BMO:	Biopsia médula ósea
BORT:	Bortezomib
CM:	Componente Monoclonal
CP:	Células Plasmáticas
RC:	Respuesta Completa
DXM:	Dexametasona
EE:	Enfermedad Estable
EMR:	Enfermedad Mínima Residual
FISH:	Hibridación In Situ con Fluorescencia (<i>fluorescence in situ hybridization</i>)
Hb:	Hemoglobina
IF:	Inmunofijación
IFE:	Inmunoelectroforesis
Ig:	Inmunoglobulina
IMWG:	International Myeloma Working Group.
ISS:	Índice pronóstico internacional (<i>International Staging System</i>)
LDH:	Lactato Deshidrogenasa
LENA:	Lenalidomida
mRC:	Respuesta completa molecular
MO:	Médula Ósea
PET:	Tomografía por emisión de positrones (<i>Positron Emission Tomography</i>)
rHuEPO: . .	Eritropoyetina Humana Recombinante
R-ISS:	Índice pronóstico internacional revisado (<i>Revised International Staging System</i>)
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
RP:	Respuesta Parcial
sRC:	Respuesta completa rigurosa (<i>Stringent Complete Response</i>)
SG:	Supervivencia Global
SLP:	Supervivencia Libre de Progresión
TAC:	Tomografía Axial Computerizada
TC:	Tomografía Computerizada
VGPR:	Respuesta parcial muy buena (<i>Very Good Partial Response</i>)

1. DEFINICIÓN E INCIDENCIA

- ▶ El Mieloma múltiple (MM) es una proliferación neoplásica clonal de células plasmáticas (CP) (último estadio madurativo de la serie linfóide B), que secretan:
 - inmunoglobulinas de carácter monoclonal (proteína M, pico M o componente monoclonal), que pueden ser detectadas en sangre y/u orina.
 - citoquinas que producen lesiones óseas.

La interacción de la CP con el estroma medular es clave en la patogenia.

- ▶ La incidencia en Europa es de 4,5-6 casos/ 100.000 habitantes/año¹. Se estimó que en el año 2020, en España, se diagnosticarían 3.198 casos². Representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las hemopatías malignas diagnosticadas.
- ▶ La edad media al diagnóstico es de 65 años y sólo el 15% tiene < 50 años.

2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

MM ACTIVO
• CM en suero y/u orina • Infiltración de CP en MO ($\geq 10\%$) o plasmocitoma • Daño de órganos o tisular* • Biomarcadores que predican CRAB inminente**

* Criterios CRAB

- ▶ **C**alcio sérico corregido > 11 mg/dl (2,75 mmol/l) o 1 mg/dl (0,25 mmol/l) por encima del límite de normalidad del laboratorio o
- ▶ **R**enal (Insuficiencia): Creatinina sérica >2 mg/dl (177 μ mol/l) o aclaramiento de creatinina <40 ml/min o
- ▶ **A**nemia: Hemoglobina > 2g/dl por debajo del límite inferior de la normalidad o Hb < 10 g/dl o
- ▶ **B**one: Una o más lesión lítica ósea, visibles con radiografía simple, TC o PET-TAC

** Predican desarrollo inminente de signos CRAB: 1) infiltración medular > 60 % CP, 2) presencia de 2 o más lesiones focales en la RMN y 3) cociente de cadenas ligeras libres (FLC) > 100.

3. ESTUDIOS INICIALES Y DE SEGUIMIENTO³

INICIALES	OBLIGATORIOS		OPCIONALES
	• AMO • IEF sérica • IF sérica y urinaria • Niveles de Igs • Proteinuria 24h (Bence Jones) • Radiología ósea	• Creatinina • Calcio • β2-microglobulina • LDH • FISH	• BMO • RMN de columna • Fase de síntesis
SEGUIMIENTO	ANTES DE CADA CICLO	REEVALUACIONES (tras QT o RT)	MANTENIMIENTO (control 2-3 meses)
	• Hemograma • Proteinograma (S+O) • Calcio • Creatinina • Cadenas ligeras libres	• Igual que al diagnóstico (salvo citogenética)	• Hemograma • Proteinograma + IF (S + O) • Creatinina • Calcio • LDH • Cadenas ligeras libres

AMO = aspirado médula ósea, BMO= Biopsia de médula ósea, IFE = inmunoelectroforesis, QT= Quimioterapia, RT= Radioterapia, RMN= Resonancia magnética nuclear, S + O = sangre y orina, IF = inmunofijación.

4. HALLAZGOS CLÍNICO-BIOLÓGICOS³

	CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	• Dolores óseos • Síndrome anémico • Pérdida de peso • Infección¹ • Hepatomegalia • Esplenomegalia • Plasmocitomas extraóseos	70% 30% 20% 10% 15% 5% 10%
DATOS DE LABORATORIO	• Hb < 9 g/L • Plaquetas < 100x10⁹/L • Creatinina > 2 mg/dL • Calcio > 12 mg/dL • Tipo inmunológico: • IgG • IgA • Bence-Jones (BJ) • IgD, biclonal, no secretor • IgE, IgM	30% <10% 20-25% 15-20% 55% 30% 15% 1-2% excepcionales

¹ La existencia de fiebre de causa no infecciosa es excepcional.

5. FORMAS ESPECIALES DE MIELOMA³

- ▶ Leucemia de células plasmáticas: 2% de todos los casos de MM.
- ▶ Mieloma no secretor (ausencia de CM en suero y orina): Incidencia=1%
- ▶ Mieloma quiescente
- ▶ Mieloma osteosclerótico (POEMS)
- ▶ Plasmocitoma solitario. Es una proliferación plasmocelular originada en médula ósea o tejidos blandos, de localización única, con ausencia de infiltración plasmocelular en médula ósea y pequeño componente M. Localización ósea o extramedular. Incidencia <5% de los casos de mieloma

PLASMOCITOMA	ÓSEO SOLITARIO	EXTRAMEDULAR
Localización	50% vertebral	80% vías aéreas superiores y cavidad oral
Tratamiento	Radioterapia (40-50 Gy)	Radioterapia (40-50 Gy)
SG mediana	10 años	8-13 años
SLE a 10 años	15 – 40%	40 – 70%
Evolución a MM	35 – 50% (a 3 – 4 años del diagnóstico)	8 – 30%

6. FACTORES PRONÓSTICO Y CLASIFICACIÓN³

FACTORES PRONÓSTICO ADVERSOS ¹	
Características del paciente	• Edad (> 60 años) • ECOG (>3)
Características clon tumoral	• Citogenética/FISH → delección 17p-(p53), t(4,14) y t (14, 16), alteración 1q (todas ellas por FISH), cariotipo complejo, hipodiploidia y delección 13q en citogenética convencional (13q no tiene valor por FISH). • Proliferación CP → Fase S>2, <i>Labelling index</i> >1
Actividad del tumor	• $\beta 2M$ >4 ó 6 mg/L albúmina (< 3 g/dL) • Creatinina > 2 mg/dL/ • LDH alta

¹ La SG oscila desde meses a >10 años (mediana 3 años).

CLASIFICACIÓN DE DURIE Y SALMON ^{1,2}		
Estadio I	<i>Cumple todos los siguientes:</i> • Hb > 10 g/dL • Calcemia normal • Radiología normal	• Bajo CM • IgG <5 g/dL • IgA <3 g/dL • Proteinuria BJ <4g c/24h
Estadio II	No cumple los criterios del estadio I ni del estadio III	
Estadio III	<i>Cumple > 1 de los siguientes:</i> • Hb < 8,5 g/dL • Calcemia > 11,5 g/dL • Lesiones óseas severas	• Alto CM • IgG >7g/IgA • IgA >5g/dL • Proteinuria BJ >12 g c/24h

¹ Cada vez menos utilizada, refleja masa tumoral, escaso valor pronóstico². Según la función renal sea normal o esté alterada

El International Staging System (ISS):

- ▶ es un índice pronóstico de la enfermedad
- ▶ a mayor estadio peor pronóstico
- ▶ es el más usado por su simplicidad y por estar validados para la quimioterapia
- ▶ su versión revisada (r-ISS) incluye las anormalidades cromosómicas y el LDH que también influyen en el pronóstico

ESTADIO	International Staging System (ISS)	International Staging System (r-ISS) revisado
1	$\beta 2M$ <3,5 mg/l y Albúmina $\geq$ 3,5 g/dl	ISS 1 o 2 en ausencia de citogenética adversa y LDH elevada
2	No cumple estadio 1 ni 3 ($\beta 2M$ 3,5-5,5 o albúmina <3,5)	no clasifica ni como R – ISS 1, ni R – ISS 3
3	$\beta 2M \geq$ 5,5 mg/l	ISS 3 junto a LDH elevada o t(4;14); t(14;16); del(17p)

Solamente se usan en mieloma múltiple sintomático

7. CRITERIOS DE RESPUESTA⁴

Actualmente el mieloma múltiple es una enfermedad incurable.

RESPUESTA	CRITERIOS IMWG
Respuesta completa (RC)	• Inmunofijación negativa en suero y orina. • Desaparición de cualquier plasmocitoma en tejidos blandos. • Número de células plasmáticas en médula ósea < 5%.
Respuesta completa rigurosa (sRC)	Cumple los criterios de RC más: • Ratio de cadenas ligeras libres (FLC) normal. • Ausencia de células plasmáticas fenotípicamente aberrantes en la médula ósea por determinación con citometría de flujo multiparamétrica.
Respuesta completa molecular (mRC)	Además de todos los criterios previos de RC: • ASO – PCR negativa.
Respuesta parcial muy buena (VGPR)	• Proteína M detectable en suero y orina por inmunofijación, pero no en electroforesis, o bien • Reducción de la proteína M en suero $\geq 90\%$ y una cantidad de proteína M en orina < 100 mg/24 horas (0,1 g/24 h).
Respuesta parcial (RP)	• Reducción de la proteína M en suero $\geq 50\%$ y reducción de la proteína M en orina $\geq 90\%$ o menor de 200 mg en 24 horas (0,2 g/24 h). * Si la proteína M no es medible en suero ni orina, es necesaria una reducción $\geq 50\%$ de la diferencia entre los niveles de la cadena ligera afectada y los de la cadena no afectada; si las cadenas ligeras libres en suero tampoco son medibles es necesaria una disminución $\geq 50\%$ del porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea siempre que el nivel basal sea $\geq 30\%$. • Además del criterio previo, si en el momento basal había plasmocitomas medibles de partes blandas, estos tienen que haberse reducido a menos del 50 % del tamaño basal.
Enfermedad estable (EE)	• No tiene criterios de RC, VGPR, RP o enfermedad progresiva.

En pacientes que hayan conseguido respuesta completa, el objetivo final del tratamiento es conseguir enfermedad mínima residual (EMR) intra y extramedular¹.

EMR negativa en médula ósea (intramedular)¹:

- ▶ Definición: ausencia de células plasmáticas tumorales entre 1.000.000 células ($<10^{-6}$)
- ▶ Predice mejor SLP y SG tanto en pacientes de nuevo diagnóstico como en recaída/refractarios. Es por tanto, un subrogado.

EMR negativa extramedular¹:

- ▶ Definición: PET-TAC sin áreas hipermetabólicas

8. TRATAMIENTO

El tratamiento del mieloma múltiple engloba mayoritariamente esquemas de alta complejidad que incluyen habitualmente varios antineoplásicos que se administran de forma discontinua en días específicos del ciclo por diferentes vías de administración y con la participación activa del paciente en la administración de los fármacos orales. Además suelen complementarse con tratamientos de soporte.

TRATAMIENTO DE SOPORTE Y DE COMPLICACIONES

INSUFICIENCIA RENAL	• Prevención → líquidos (3 L/día) + bicarbonato (3 g/día) • Moderada → hidratación (3 L/m²) + diuréticos + alopurinol +QT • Severa → hemodiálisis + QT. Hacer plasmaféresis si el fallo renal es no oligúrico
HIPERCALCEMIA	• Hidratación (3 L/día SF) + diuréticos (furosemida 20 mg c/6 h) + glucocorticoides + ácido zoledrónico 4 mg
LESIÓN ÓSEA	• Actividad física + analgésicos • Bifosfonatos → zoledrónico 4 mg/28 días (máximo 2 años) • Radioterapia → antiálgica (3000 cGy en 10 días) o en compresión medular (asociar DXM)
ANEMIA	• Transfusión o rHuEPO (30.000 U/semana)

TRATAMIENTO ANTINEOPLÁSICO

Los pacientes con mieloma múltiple activo o sintomático son candidatos a tratamiento. Serán candidatos o no a trasplante hematopoyético, en función de la edad y comorbilidades.

En los protocolos de cada esquema de tratamiento, se han diferenciado los apartados de indicaciones y otros usos terapéuticos según las indicaciones estén aprobadas en ficha técnica y financiadas, o no lo estén.

REVISIÓN DE FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS⁵

INHIBIDORES DEL PROTEOSOMA

Inhiben la actividad del proteosoma 26S que es una enzima que degrada las proteínas ubiquitinadas provocando su acumulación. Esta acumulación será la responsable de alterar el ciclo celular y la apoptosis de la célula tumoral.

BORTEZOMIB:

- ▶ Inhibidor reversible (primera generación) de la actividad quimotripsina del proteosoma 26S.
- ▶ Sustrato de CYP3A4 (mayor). Atención interacciones.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolos.
- ▶ Separar como mínimo 72 h dos dosis consecutivas.
- ▶ Si vía subcutánea: administrar en muslo o abdomen. Rotar el sitio de administración; evitar administrar las dosis de un mismo ciclo en el mismo sitio. Rotar administración en ambos lados del abdomen (derecho, izquierdo) y ambos muslos (derecho e izquierdo). En caso necesario, puede ser administrado en los brazos como tercera alternativa.
- ▶ Efectos adversos (>30%): astenia (61-65%), náuseas (61-65%), diarrea (41-45%), constipación (41-45%), trombocitopenia (41-45%), neuropatía periférica (IV: 16-41%; SC: 6-24%), pirexia (36-40%), vómitos (36-40%), anemia (31-35%), artralgias (26-30%), dolor de cabeza (26-30%), insomnio (26-30%), dolor en las extremidades (26-30%).
- ▶ Evitar té verde, zumo de pomelo y suplementación con vitamina C.
- ▶ Contraindicado en caso de alergia al boro o al manitol.
- ▶ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento según ficha técnica.

CARFILZOMIB:

- ▶ Inhibidor selectivo e irreversible (segunda generación). Se une a la treonina en el extremo N terminal de los sitios activos del proteosoma 20S, el núcleo proteolítico del proteosoma 26S, y que muestra poca o ninguna actividad frente a otros tipos de proteasas.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolos.
- ▶ Efectos adversos (>30%): fatiga (55,5%), anemia (46,8%), náuseas (44,9%), trombocitopenia (36,3%), disnea (34,6%), diarrea (32,7%), pirexia (30,4%).
- ▶ Otros efectos adversos menos frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva (3%), isquemia cardíaca, paro cardíaco.
- ▶ Precaución cuando se administran con medicamentos:
 - Inhibidores CYP3A4/5 y sustratos de CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6, como anticonceptivos orales.
- ▶ Sustratos de la glicoproteína P (es decir, verapamilo, digoxina, morfina, ondansetrón) y monitorizar los niveles de digoxina cuando se administra con carfilzomib

ANTICUERPOS MONOCLONALES

Activan el sistema inmune uniéndose específicamente contra antígenos presentes en células tumorales del mieloma. Tras su unión ejercen sus efectos antitumorales mediante varios mecanismos de acción:

- ▶ Toxicidad directa por inducción de apoptosis o mediante la conjugación con radioisótopos o toxinas.
- ▶ Aumentando la activación del sistema inmune a través de toxicidad celular antígeno-dependiente o citotoxicidad complemento-dependiente.

DARATUMUMAB:

- ▶ Inhibe el crecimiento de células tumorales con expresión de CD38. La proteína CD38 que se expresa con un nivel alto en la superficie de las células tumorales del mieloma múltiple. La unión a CD38 se cree que induce apoptosis, mecanismo de inmunidad mediada múltiple incluyendo citotoxicidad dependiente de complemento, fagocitosis celular dependiente de anticuerpo y citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolos.
- ▶ Efectos adversos: linfopenia (72%), neutropenia (60%), reacción infusional (48%), trombocitopenia (48%), anemia (45%), fatiga (39%), linfopenia grado 3 (30%).
- ▶ Efectos adversos menos frecuentes: infección tracto respiratorio superior (20%), neumonía (11%) en monoterapia, más frecuente en combinación con otros antineoplásicos.
- ▶ Puede tener efectos nocivos sobre la fertilidad

INMUNOMODULADORES (IMIDS)

Su mecanismo de acción no está del todo bien establecido. Se han descrito tres procesos: efectos directos citotóxicos, antiangiogénicos e inmunomoduladores.

Ejercen su acción uniéndose a una molécula llamada cereblon, la cual forma un complejo con la ubiquitina ligasa que daña a una proteína de unión al DNA denominada cul4A. La ausencia de cereblon se asocia a la resistencia a los IMIDs.

Se caracterizan por ser fármacos muy teratógenos y carcinogénicos. Su teratogenia parece ligada a la unión con la proteína cereblon.

Plan de gestión de riesgos:

- ▶ Los pacientes se incluyen en un programa de gestión de riesgos en el que el paciente da su consentimiento escrito y es conocedor del riesgo de teratogenia.
- ▶ Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando IMIDs, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.

- ▶ Siempre se debe garantizar que la paciente no esté embarazada en el momento de iniciar el tratamiento. Necesidad de prueba de embarazo negativa en el momento de iniciar el IMiD o en los tres días previos. Posteriormente, se deberá realizar una prueba de embarazo al menos cada 4 semanas.
- ▶ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento.
- ▶ La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con IMiDs

TALIDOMIDA

- ▶ Inmunomodulador y antiangiogénico. Inhibe la producción del factor de necrosis tumoral alfa implicado en la migración de leucocitos. El efecto antineoplásico puede deberse a la inhibición de la angiogénesis.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Se administra en una dosis única diaria de 50 a 200 mg/día. Ver protocolos.
- ▶ No es mielotóxica pero su toxicidad limitante es la neurotoxicidad.
- ▶ Tomar por la noche debido a la somnolencia/mareos que produce y tener precaución al conducir o manejar maquinaria peligrosa.
- ▶ Efectos adversos (>30%): fatiga (21-79%), hipocalcemia (72%), edema (13-56%), estreñimiento (50-55%), neuropatía sensitiva (54%), disnea (42%), debilidad muscular (40%), disminución de leucocitos (35%), edema periférico (34%), disminución de neutrófilos (31%), rash-descamación (30%).
- ▶ Otros efectos adversos: neuropatía motora (22%), trombosis-embolismo (22%), trombosis venosa profunda (13%).
- ▶ Está contraindicado en mujeres embarazadas (elevada teratogénesis).
- ▶ Ver plan de gestión de riesgos por teratogenia.

LENALIDOMIDA

- ▶ Análogo de la talidomida, tanto estructural como funcionalmente.
- ▶ Inmunomodulador y antiangiogénico. Inhibe la secreción de citoquinas proinflamatorias (factor necrosis tumoral alfa y IL-6) por los monocitos. Inhibe la proliferación y aumenta la apoptosis de determinadas células hematopoyéticas tumorales como las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple, potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos *natural killer* (NK) y aumenta el número de células NK, T y NK T.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Se administra habitualmente en ciclos de 21 días seguidos de 7 días de descanso iniciando a dosis de 25 mg si la función renal es normal, aunque en los

protocolos de mantenimiento post-transplante se administra de forma continua a dosis de 10 mg. Ver protocolos.

- ▶ Efectos adversos (>30%): trombocitopenia (62%), neutropenia (59%), diarrea (48%), prurito (42%), náuseas (35%), rash (35%), fatiga (31%).
- ▶ Otros efectos adversos menos frecuentes (<10%), neuropatía periférica (5%), dolor (7%).
- ▶ Está contraindicado en mujeres embarazadas (elevada teratogénesis).
- ▶ Ver plan de gestión de riesgos por teratogenia.

POMALIDOMIDA

- ▶ Análogo de la talidomida
- ▶ Inmunomodulador y antiangiogénico. Capaz de inhibir el apoyo de las células del estroma para el crecimiento de las células cancerosas del mieloma múltiple. Inhibe la proliferación e induce la apoptosis de las células hematopoyéticas tumorales. Inhibe la proliferación de las líneas celulares de mieloma múltiple resistentes a lenalidomida y presenta un efecto sinérgico con dexametasona. Potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (p. ej. TNF- α e IL-6) por los monocitos. Pomalidomida también inhibe la angiogénesis mediante el bloqueo de la migración y adhesión de células endoteliales.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: No requiere ajuste de dosis por función renal excepto en diálisis. Ver protocolos.
- ▶ Efectos adversos (>30%): fatiga y astenia (55-63%), neutropenia (47-52%), disnea (34-45%), anemia (38-39%), constipación (35-36%), náuseas (22-36%), diarrea (33-34%), dolor de espalda (30-32%), infección del tracto respiratorio superior (25-32%), pirexia (19-30%).
- ▶ Otros efectos adversos menos frecuentes (<10%), neuropatía periférica (7-10%), dolor (5-6%), tromboembolismo (3%).
- ▶ Está contraindicado en mujeres embarazadas (elevada teratogénesis).
- ▶ Ver plan de gestión de riesgos por teratogenia.

AGENTES ALQUILANTES

Es un grupo terapéutico que se caracteriza por ser no específicos de ciclo celular. Actúan formando puentes de unión entre dos cadenas de ADN para bloquear así su replicación.

CICLOFOSFAMIDA

- ▶ Éste fármaco es una mostaza nitrogenada cuyos metabolitos activos actúan como alquilantes. Además, a dosis altas, el metabolito acroleína es el responsable de la cistitis hemorrágica, para evitarla es necesaria la administración de Mesna.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolo.
- ▶ Efectos adversos frecuentes: alopecia (40-60%), náuseas y vómitos, toxicidad gastrointestinal, leucopenia, amenorrea, esterilidad, cistitis hemorrágica y síndrome de secreción inadecuada de hormona anti diurética, entre otros.

MELFALÁN

- ▶ Mostaza nitrogenada bifuncional inmunosupresora.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolo.
- ▶ Efectos adversos frecuentes: mielosupresión (30%).

BUSULFÁN

- ▶ Valorar monitorización de niveles plasmáticos.
- ▶ Es incompatible con policarbonatos que contienen algunos sistemas de administración intravenosos.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolos.
- ▶ Efectos adversos más frecuentes (>30%): neutropenia (casi 100%), mielosupresión (casi 100%), trombocitopenia (98%), náuseas (97%), estomatitis (96%), anorexia (80%), diarrea (80%), fiebre (80%), insomnio (80%), linfopenia (79%), hipomagnesemia (77%), dolor de cabeza (69%), hiperglucemia (66%), hipocalcemia (64%), dolor abdominal (62%), anemia (62%), astenia (52%), hipocalcemia (49%), escalofríos (47%), dispepsia (44%), taquicardia (44%), dolor (41%), estreñimiento (38%), hipertensión (36%), hipersensibilidad (32%).

ANÁLOGOS DE LAS PURINAS

Antimetabolitos específicos de la fase S del ciclo celular.

FLUDARABINA

- ▶ Es un profármaco que inhibe competitivamente la síntesis de ADN mediante la inhibición de las enzimas ADN polimerasa, ribonucleótido reductasa, ADN primasa y ADN ligasa. El efecto anti-neoplásico tiene lugar mayoritariamente en la fase S del ciclo celular; pero también es activo frente a células no proliferativas.

- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolo.
- ▶ Efectos adversos más frecuentes (>30%): fiebre (69%), debilidad (65%), anemia (60%), neutropenia (60%) con valle a los 13 días (3-25 días), trombocitopenia (55%) con valle a los 16 días (2-32 días), tos (44%), infección (44%), dolor (44%), fatiga (38%), náuseas-vómitos (36%), anorexia (34%).
- ▶ Otros efectos adversos menos frecuentes: alopecia (<3%)
- ▶ En raras ocasiones se ha descrito mielosupresión severa trilinea (hipoplasia/aplasia) con una duración de la citopenia de 2 meses hasta 1 año. Las combinaciones de antineoplásicos se asocian a citopenias más prolongadas con anemia de 7 meses, neutropenias de 9 meses y trombocitopenias de 10 meses de duración.
- ▶ Se han descrito infecciones oportunistas y reactivación de virus herpes-zoster y Epstein-Barr. Considerar profilaxis.
- ▶ Evitar la administración de vacunas que contengan virus vivos durante 1 año tras finalizar la terapia.
- ▶ Contraindicado uso concomitante con pentostatina por riesgo de toxicidad pulmonar fatal.
- ▶ Ajuste de dosis por función renal.

ANTRACICLINAS

Son un grupo de antineoplásicos producidos por diferentes cepas de *Streptomyces*. Actúan mayoritariamente inhibiendo la topoisomerasa II.

DOXORUBICINA

- ▶ Éste fármaco se une directamente al ADN intercalando pares de bases. Además inhibe la reparación del ADN debido a la inhibición de la enzima topoisomerasa II.
- ▶ Durante su metabolismo se producen radicales libres que pueden contribuir a la actividad cardiotóxica.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolos.
- ▶ Efectos adversos más frecuentes (>30%): neutropenia (52%), anemia (52%), leucopenia (42%), prurito (37%), náuseas (37%), estomatitis (37%), fatiga (33%), insuficiencia cardíaca congestiva (30%).
- ▶ Otros efectos adversos: cardiomiopatía con frecuencias del 1 al 20% dependiendo de las dosis acumuladas de 300 a 500 mg/m²
- ▶ Monitorizar periódicamente la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)

PLATINOS

Inhibe la síntesis de ADN mediante su unión covalente a la posición N-7 de guanina y adenosina.

Propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas

CISPLATINO:

- ▶ Forma complejos de platino que reaccionan con los sitios nucleofílicos del ADN y así impide la síntesis de ADN, ARN y proteínas.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolo.
- ▶ Efectos adversos: Nefrotoxicidad, mielotoxicidad, ototoxicidad y emesis.
- ▶ Requiere hidratación del paciente
- ▶ Administrar antieméticos potentes

GLUCOCORTICOIDES

Su mecanismo de acción no está del todo bien establecido.

Glucocorticoides como la dexametasona ejercen su acción biológica mediante la activación de la transcripción de los genes corticoide-sensibles.

Los efectos antiinflamatorios, inmunosupresores y antiproliferativos se inducen, entre otros, mediante la reducida formación, liberación y actividad de los mediadores antiinflamatorios y a través de la inhibición de funciones específicas y migración de las células inflamatorias. Además, los corticoides pueden inhibir los efectos de linfocitos T y macrófagos sensibilizados sobre las células dianas.

DEXAMETASONA

- ▶ Es un glucocorticoide potente con leve actividad mineralcorticoide.
- ▶ Duración de acción larga y un efecto glucocorticoide 7,5 veces mayor que el de la prednisona.
- ▶ En ocasiones es mal tolerado en pacientes mayores.
- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolo.
- ▶ Los efectos adversos pueden producirse a nivel cardiovascular, dermatológico, neurológico, metabólico, gastrointestinal, oftálmico, endocrino, reacciones alérgicas, alteraciones electrolíticas, entre otros.
- ▶ Se han descrito interacciones con fármacos que tengan como sustrato el CYP3A4.
- ▶ Cuando se use a dosis inmunosupresoras está contraindicada la administración de vacunas vivas o atenuadas.

PREDNISONA

- ▶ Éste fármaco presenta leve actividad mineralcorticoide y actividad antiinflamatoria moderada.
- ▶ Menos activo que dexametasona frente a células del mieloma pero mejor tolerado en pacientes mayores.

- ▶ Dosis y duración del tratamiento: Ver protocolo.
- ▶ Los efectos adversos pero pueden producirse a nivel cardiovascular, dermatológico, neurológico, metabólico, gastrointestinal, oftálmico, endocrino, reacciones alérgicas, alteraciones electrolíticas, entre otros.
- ▶ Se han descrito interacciones con fármacos que tengan como sustrato el CYP3A4
- ▶ Cuando se use a dosis inmunosupresoras está contraindicada la administración de vacunas vivas o atenuadas.

PACIENTES DE NUEVO DIAGNÓSTICO CANDIDATOS A AUTOTRASPLANTE¹

Pacientes candidatos a régimen de inducción seguido de trasplante autólogo de células hematopoyéticas y mantenimiento con lenalidomida¹:

- ▶ Edad ≤ 70 años
- ▶ Sin comorbilidades

INDUCCIÓN

Primera opción:

- ▶ Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)

Alternativa a la primera opción:

- ▶ Bortezomib, talidomida, dexametasona (VTD)
- ▶ Bortezomib, ciclofosfamida, dexametasona (VCD, CVD, CyborD)

PRE-TRASPLANTE (ACONDICIONAMIENTO):

Autotrasplante

- ▶ Melfalán 200 mg/m²
- ▶ Busulfán – Melfalán (Bu-Mel)

Alogénico

- ▶ Fludarabina – Busulfán (Flu-Bu)

MANTENIMIENTO POST-TRASPLANTE:

- ▶ Lenalidomida

PACIENTES DE NUEVO DIAGNÓSTICO NO CANDIDATOS A AUTOTRASPLANTE¹

No son candidatos a autotrasplante los pacientes diagnosticados de mieloma múltiple mayores de 70 años y/o con comorbilidades.

INDUCCIÓN

Según las guías ESMO 2021 el tratamiento inicial en pacientes no candidatos a trasplante sería:

Primera opción:

- ▶ Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DRd)
- ▶ Daratumumab, bortezomib, melfalán, prednisona (DaraVMP)
- ▶ Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)

Alternativa a la primera opción:

- ▶ Bortezomib, melfalán, prednisona (VMP)
- ▶ Lenalidomida, dexametasona (Rd)
- ▶ Melfalán, Prednisona, lenalidomida (MPR)

PACIENTES EN RECAÍDA O REFRACTARIOS

La elección del tratamiento en la recaída/refractarios depende de muchos parámetros como la edad, el estado funcional, las comorbilidades, la efectividad y los efectos adversos de los tratamientos previos, el número de líneas previas, las opciones de tratamiento disponibles, el intervalo desde el último tratamiento y el tipo de recaída (clínica vs bioquímica), así como también el estado de aprobación y financiación de los diferentes fármacos y combinaciones disponibles.

Los esquemas disponibles en recaída/refractarios son:

- ▶ Bortezomib, lenalidomida, dexametasona (VRd)
- ▶ Bortezomib, dexametasona (Vd)
- ▶ Carfilzomib, lenalidomida, dexametasona (KRd)
- ▶ Carfilzomib, dexametasona (Kd)
- ▶ Daratumumab, lenalidomida, dexametasona (DRd)
- ▶ Daratumumab, bortezomib, dexametasona (DVd)
- ▶ Daratumumab monoterapia
- ▶ Pomalidomida, dexametasona (Pd)
- ▶ Dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida, etopósido (DT-PACE)
- ▶ Ciclofosfamida, bortezomib, dexametasona (CVD o CyBorD)

TRATAMIENTO PALIATIVO

- ▶ Ciclofosfamida - Dexametasona
- ▶ Ciclofosfamida - Prednisona

REFERENCIAS

1. M. A. Dimopoulos , P. Moreau , E. Terpos , M. V. Mateos , S. Zweegman , G. Cook , M. Delforge , R. Hájek , F. Schjesvold, M. Cavo, H. Goldschmidt, T. Facon, H. Einsele, M. Boccadoro, J. San-Miguel, P. Sonneveld & U. Mey, on behalf of the EHA Guidelines Committee* and ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 32(3): 309-322; 2021
<https://www.annalsofoncology.org/cms/10.1016/j.annonc.2020.11.014/attachment/39e08551-cde2-4513-9810-fe23db917647/mmc1.pdf>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020 [consultado Nov 2020]. Disponible en:
https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
3. San Miguel JF, Rodríguez Otero P. Mieloma múltiple. En: Manual Práctico de Hematología Clínica. 6ª edición. 2019.
4. ICO-ICS Praxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple [consultado Marzo 2021]. Disponible en:
<http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxis-Mieloma-cast.pdf>
5. Medscape. Drugs and diseases. Disponible en: <https://reference.medscape.com/> [consultado Mayo 2021].

PROTOCOLO

BORTEZOMIB + LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (VRd)

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

OTROS USOS TERAPÉUTICOS

Tratamiento de inducción en pacientes adultos con mieloma múltiple que son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

ESQUEMA

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-8 (ciclo 21 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,4,8,11 ^a	Subcutánea ^b
Lenalidomida	25 mg/día	1-14	Oral
Dexametasona	20 mg/día	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12	Oral/intravenosa
Ciclo 9 y posteriores (ciclo 28 días)			
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^c	1, 8, 15 y 22	Oral

^a Al menos 72h entre dos dosis consecutivas.

^b Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración)

^c Pacientes >75 años: 20 mg/día

El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de inducción en pacientes adultos con mieloma múltiple que son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-8 (ciclo 28 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,4,8,11 ^a	Subcutánea ^b
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^c	1,2,4,5,8,9,11,12	Oral/parenteral

^a Al menos 72h entre dos dosis consecutivas.

^b Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración)

^c Pacientes >75 años: 20 mg/día

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral, especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal, puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol.
- ▶ Potencial emetógeno bajo: no se recomienda administración de antiemesis de forma rutinaria. Si el paciente presenta náuseas/vómitos, considerar el uso de un régimen de profilaxis antiemética bajo.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Se recomienda profilaxis antiviral para virus Herpes simple o virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	Bortezomib	Lenalidomida	Dexametasona
>75 años	Sin cambios	Sin cambios ^d	20 mg/día

^d La incidencia de eventos adversos es significativamente superior en pacientes >65 años, esto puede estar relacionado con la insuficiencia renal (ver recomendaciones de ajuste por función renal).

Peso en cada ciclo:

Variación de peso	Bortezomib	Lenalidomida	Dexametasona
>10%	Recalcular dosis	Sin cambios	Sin cambios

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Bortezomib	Lenalidomida	Dexametasona
30-49	Sin cambios	10 mg/día ^e	Sin cambios
<30 (sin hemodiálisis)	Sin cambios	15 mg/48h	Sin cambios
<30 (con hemodiálisis)	Sin cambios (día diálisis: dosis tras diálisis)	5 mg/día (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios

^e La dosis se podría escalar a 15 mg/día después de 2 ciclos si el paciente no está respondiendo al tratamiento y lo está tolerando bien.

Función hepática:

Bilirubina	AST	Bortezomib	Lenalidomida	Dexametasona
≤ 1 x LSN	> LSN	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
> 1 – 1,5 x LSN	Cualquiera	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
>1,5 x LSN	Cualquiera	Ciclo 1: 0,7 mg/m ² Sigüientes ciclos: considerar aumentar a 1 mg/m ² o disminuir a 0,5 mg/m ² según tolerancia	Sin cambios	Sin cambios

LSN: límite superior de la normalidad

Hemograma:

- Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1,0 x 10⁹/L y/o si el recuento de plaquetas es <50 x 10⁹/L, no se debe iniciar el tratamiento. Si se inicia el tratamiento, los ajustes de dosis son los siguientes:

	Bortezomib	Lenalidomida	Dexametasona
Trombocitopenia (<30 x 10 ⁹ /L)	Interrumpir el tratamiento y, si recuperación, reanudar con un nivel de dosis inferior	Interrumpir el tratamiento y, si recuperación, reanudar con un nivel de dosis inferior	Sin cambios
Neutropenia (RAN <0,75 x 10 ⁹ /L)	Interrumpir el tratamiento hasta RAN ≥ 1, reanudar a la misma dosis (primera vez) o reducir un nivel de dosis (1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²) (veces subsiguientes)	Interrumpir el tratamiento hasta RAN ≥ 1, reanudar a la misma dosis (si solo neutropenia) o reducir un nivel de dosis (15 mg a 10 mg a 5 mg) (si otra toxicidad o veces subsiguientes) ^f	Sin cambios

^f A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

Neuropatía:

- ▶ Los pacientes con neuropatía grave preexistente deberían ser tratados después de una valoración adecuada del riesgo-beneficio del tratamiento.

	Bortezomib	Lenalidomida	Dexametasona
Grado 1	No requiere ajuste de dosis	Sin cambios	Sin cambios
Grado 1 con dolor o grado 2	Reducir a 1 mg/m ² bisemanal o modificar pauta a 1,3 mg/m ² una vez a la semana	Sin cambios	Sin cambios
Grado 2 con dolor o grado 3	Interrumpir bortezomib hasta resolución de los síntomas. Reiniciar cuando se resuelva a dosis de 0,7 mg/m ² una vez a la semana	Sin cambios	Sin cambios
Grado 4	Suspender bortezomib	Sin cambios	Sin cambios

- ▶ Pueden ser necesarias reducciones de dosis durante el tratamiento por reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Forma de administración:
 - BORTEZOMIB: se administra por vía subcutánea. En caso de que existan problemas para la administración subcutánea, también se puede administrar por vía intravenosa en bolus, aunque se prefiere la vía subcutánea debido a un menor riesgo de neuropatía. Se debe tener en cuenta que en este caso la reconstitución y la concentración del medicamento es diferente.
 - LENALIDOMIDA: se administra por vía oral.
 - Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
 - Tomar con o sin alimentos, siempre de la misma forma.
 - Tomar preferentemente por la noche.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar la dosis).
 - DEXAMETASONA: se administra por vía oral o intravenosa.
 - Tomar con alimentos.
 - Tomar preferentemente por la mañana.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.

BORTEZOMIB:

- Es sustrato del CYP3A4 (mayor).
- No se recomienda el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP 3A4 debido a la posible reducción de la eficacia del bortezomib.
- Se debe monitorizar estrechamente la aparición de posibles toxicidades de bortezomib durante el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4
- Evitar el té verde o las preparaciones que contengan té verde durante el tratamiento (puede afectar a la eficacia de bortezomib).

- Evitar el zumo de pomelo.
- Evitar la suplementación con vitamina C durante el tratamiento. Si no es posible evitarla, no se recomienda superar dosis de 500 mg y se debe separar la toma al menos 12 horas de la administración de bortezomib.

LENALIDOMIDA:

- Se metaboliza probablemente por hidrólisis no enzimática. Es sustrato de la glicoproteína-P (Gp-P) / ABCB1 (menor).
- Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Utilizar con precaución y monitorizar los niveles de digoxina.
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen neuropatía, hipoglicemia e hipotensión.
- ▶ Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga, debilidad muscular	No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave.
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	Medidas higiénicas. Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital.
Neuropatía, temblores, hormigueo	Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías Consultar al médico.
Cefalea, dolor muscular	Tomar algún analgésico.
Hipotensión	Control de la tensión arterial. Consultar al médico.
Erupción cutánea, sequedad de piel	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada. Usar champús, jabones suaves y crema hidratante.
Edema	Elevar las piernas si está descansando. Evitar ropa ajustada.
Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor.
Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: • Profilaxis antitrombótica. • Evitar fármacos que aumenten el riesgo. • Mantenerse activo. • Beber mucho líquido. • Evitar la ropa ajustada. • No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco (lenalidomida):
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar el circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Alergias: bortezomib está contraindicado en caso de alergia al boro o al manitol.
- ▶ Dexametasona: importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos.
- ▶ En pacientes que tomen medicación que provoque hipotensión, advertir que se controlen la tensión arterial de manera más frecuente, al menos al principio del tratamiento.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Plan de gestión de riesgos:
 - Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando lenalidomida, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.
 - Necesidad de test de embarazo negativo en las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento. Posteriormente, se deberá realizar un test de embarazo cada 4 semanas.
 - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento.
 - La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con lenalidomida.

ADHERENCIA

PARA BORTEZOMIB:

- ▶ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

PARA LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA:

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por paciente de cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- ▶ Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de bortezomib [consultado diciembre 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_en.pdf
- ▶ Ficha técnica de lenalidomida [consultado diciembre 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07391002/FT_07391002.pdf
- ▶ Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2020; 38:2782-2797.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Lenalidomide monograph [consultado diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Lenalidomide_monograph.pdf
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Bortezomib monograph [consultado diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bortezomib_monograph.pdf
- ▶ BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Previously Untreated Multiple Myeloma and Not Eligible for Stem Cell Transplant Using Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone Protocol Code UMY [consultado diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/UMYBLDF_Protocol.pdf
- ▶ Cancer care Ontario. Lenalidomide Drug monograph. [consultado diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/43951>
- ▶ Cancer care Ontario. Bortezomib Drug monograph. [consultado diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/bortezomib>
- ▶ Cancer care Ontario. Bortezomib, lenalidomide, dexamethasone monograph. [consultado diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/47476>
- ▶ Bortezomib, lenalidomide: Drug information. UpToDate® 2020. Disponible a: <https://www.uptodate.com/>

PROTOCOLO

BORTEZOMIB + TALIDOMIDA + DEXAMETASONA (VTD)

INDICACIÓN

Tratamiento de inducción en pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

ESQUEMA

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
6 ciclos (ciclo 28 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1, 4, 8,11 ^(a)	Subcutánea, intravenosa (bolo) ^(b)
Talidomida	50 mg/día	Días 1-14 (ciclo 1)	Oral
	100 mg /día	Días 15-28 (ciclo 1)	
	200 mg/día	Días 1-28 (ciclos 2-6)	
Dexametasona ^(c)	40 mg/día	1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11	Oral/intravenosa

- a) Al menos 72 horas entre dos dosis consecutivas.
- b) Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración)
- c) Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de alopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis del virus de la hepatitis B en pacientes portadores (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Potencial emetógeno bajo. No se recomienda administración de antiemesis de forma rutinaria. Si el paciente presenta náuseas/vómitos, considerar el uso de un régimen de profilaxis antiemética bajo (por ejemplo, metoclopramida).

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades

- ▶ Alergias
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Peso:

Variación de peso	Bortezomib	Talidomida	Dexametasona
> 10%	Recalcular dosis	Sin cambios	Sin cambios

Función renal:

Insuficiencia renal	Bortezomib ⁽¹⁾	Talidomida ⁽¹⁾	Dexametasona ⁽¹⁾
Leve-moderada-grave	Sin cambios (En caso de diálisis, administrar después de la diálisis)	Sin cambios	Sin cambios

¹ Usar con precaución en caso de insuficiencia renal

Función hepática:

Bilirrubina	AST	Bortezomib	Talidomida	Dexametasona
≤ 1,5 LSN	Cualquier valor	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
> 1,5 LSN	Cualquier valor	0,7 mg/m ² Sigüientes ciclos: considerar aumentar a 1 mg/m ² o reducir a 0,5 mg/m ² según tolerancia	Sin cambios (Utilizar con precaución)	Sin cambios

LSN: límite superior normal; AST: aspartato-aminotransferasa

Hemograma:

Neutropenia	Bortezomib	Talidomida	Dexametasona
Neutrófilos ⁽¹⁾	< $0,5 \times 10^9/L$: Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de $1,3 \text{ mg/m}^2$ reducir a 1 mg/m^2 ; dosis de 1 mg/m^2 reducir a $0,7 \text{ mg/m}^2$)	< $0,75 \times 10^9/L$: valorar reducir o suspender	Sin cambios

⁽¹⁾ Considerar el uso de filgrastim si está clínicamente indicado.

Trombocitopenia	Bortezomib	Talidomida	Dexametasona
Plaquetas < $25 \times 10^9/L$	Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de $1,3 \text{ mg/m}^2$ reducir a 1 mg/m^2 ; dosis de 1 mg/m^2 reducir a $0,7 \text{ mg/m}^2$)	Valorar reducir o suspender	Sin cambios

Neuropatía periférica:

Los pacientes con neuropatía grave preexistente deberían ser tratados después de una valoración adecuada del riesgo-beneficio del tratamiento. Valorar el uso de esquemas alternativos.

Neuropatía periférica	Bortezomib ^(a)	Talidomida	Dexametasona
Leve	Grado 1: Sin cambios	Grado 1: Monitorización clínica. Considerar reducir dosis si los síntomas empeoran (se debe tener en cuenta que la reducción de dosis no implica necesariamente mejoría de los síntomas).	Sin cambios
Moderado	Grado 1 con dolor o Grado 2: Reducir a 1 mg/m^2 bisemanal o $1,3 \text{ mg/m}^2$ semanal	Grado 2: Reducir dosis o interrumpir el tratamiento (monitorización clínica y neurológica) - Si la neuropatía no mejora o empeora: interrumpir el tratamiento. - Si la neuropatía pasa a $\leq$ Grado 1 puede reiniciarse el tratamiento (valorar beneficio/riesgo).	Sin cambios
Grave	Grado 2 con dolor o Grado 3: Interrumpir hasta resolución de los síntomas. Reiniciar cuando se resuelva a $0,7 \text{ mg/m}^2$ semanal.	Grado 3: Interrumpir tratamiento	Sin cambios
Muy grave	Grado 4: Suspender	Grado 4: Interrumpir tratamiento	Sin cambios

^(a) Se debe monitorizar la tensión arterial (en posición acostada y de pie) los días que se administre bortezomib a cualquier paciente que desarrolle signos/síntomas de neuropatía sensitivo-motora.

Función tiroidea:

- Monitorizar función tiroidea basal y cada 2-3 meses durante el tratamiento con talidomida.
- ▶ Pueden ser necesarios ajustes de dosis durante el tratamiento por otras reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

Bortezomib:

- Se administra por vía subcutánea.
- En caso de que existan problemas para la administración subcutánea, también se puede administrar por vía intravenosa en bolo, aunque se prefiere la vía subcutánea debido a un menor riesgo de neuropatía. Se debe tener en cuenta que en este caso la reconstitución y la concentración del medicamento es diferente.

Talidomida:

- Se administra por vía oral.
- Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
- Se recomienda tomarla al menos 1 hora después de haber ingerido alimentos.
- Tomar preferentemente por la noche.
- En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si ha pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar dosis)

Dexametasona:

- Se administra por vía oral o parenteral.
- Tomar preferentemente por la mañana.
- Tomar con alimentos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ No se recomienda el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP 3A4 debido a la posible reducción de la eficacia del bortezomib.
- ▶ Se debe monitorizar estrechamente la aparición de posibles toxicidades de bortezomib durante el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4.
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis (como la terapia de reemplazo hormonal) deberán utilizarse con precaución en pacientes tratados con talidomida y dexametasona.
- ▶ Evitar el té verde o las preparaciones que contengan té verde durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Evitar el zumo de pomelo y la suplementación con vitamina C durante el tratamiento con bortezomib.

- Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen neuropatía, hipoglicemia e hipotensión.

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos	Recomendaciones
Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), escalofríos. Medidas higiénicas.
Neuropatía periférica	Precaución si manipula cosas que estén muy calientes o muy frías. Consultar al médico.
Hipotensión postural	Acostarse y levantarse de forma gradual. Beba suficientes líquidos, especialmente cuando haga calor. Evite el consumo de alcohol. Acudir al hospital en caso de aturdimiento o lipotimia.
Erupción cutánea, piel seca	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada. Usar champús y jabones suaves. Usar crema hidratante.
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos. Monitorizar electrolitos.
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación. En caso necesario, usar laxantes. Ejercicio moderado regular.
Exacerbación o desarrollo de fallo cardíaco	Monitorizar en pacientes con factores de riesgo o enfermedad preexistente. En caso de dificultad respiratoria o dolor en el pecho, acudir a urgencias.
Bradicardia	Debe consultar al médico si tiene alguno de estos síntomas: mareos o sensación de mareo, sensación de desmayo, cansancio (todo el tiempo o cuando hace ejercicio), dolor en el pecho, problemas para respirar.
Reacciones en el sitio de inyección	Comunique al médico si tiene enrojecimiento, inflamación o dolor en el lugar donde se administró la inyección.
Teratogenicidad	Programa de prevención de embarazo.
Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: • Profilaxis antitrombótica. • Evitar fármacos que aumenten el riesgo. • Mantenerse activo. • Beber mucho líquido. • Evitar la ropa ajustada. • No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo.
Cefalea	Puede tomar algún analgésico (paracetamol).
Somnolencia, cansancio	No conducir o manejar maquinaria peligrosa.
Síncope	Acudir al hospital en caso de desmayo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco (talidomida):
 - Mantener los comprimidos en su envase original, a temperatura ambiente, protegidos del calor, la luz y la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Alergias: Bortezomib está contraindicado en caso de alergia al boro o al manitol. Preguntar activamente por alergias.
- ▶ Talidomida: tomar por la noche debido a la somnolencia/mareos que produce y tener precaución al conducir o manejar maquinaria peligrosa.
- ▶ Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos. Tener en cuenta que se debe:
 - Evitar el zumo de pomelo.
 - Evitar el té verde (puede afectar a la eficacia de bortezomib).
 - Evitar suplementos de vitamina C. Si no es posible evitar, no se recomienda superar dosis de 500 mg y se debe separar la toma al menos 12 horas de la administración de bortezomib.
- ▶ En pacientes que tomen medicación que provoque hipotensión, advertir que se controlen la tensión arterial de manera más frecuente, al menos al principio del tratamiento.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Necesidad de disponer de una prueba de embarazo negativa en las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento. Posteriormente, se deberá realizar una prueba de embarazo cada 4 semanas.
- ▶ Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento según ficha técnica de bortezomib.
- ▶ Plan de gestión de riesgos:
 - Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando talidomida, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.
 - Siempre se debe garantizar que la paciente no esté embarazada en el momento de iniciar el tratamiento. Necesidad de prueba de embarazo negativa en el momento de iniciar la talidomida o en los tres días previos. Posteriormente, se deberá realizar una prueba de embarazo al menos cada 4 semanas.
 - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento según ficha técnica de talidomida, pero a recordar que la de bortezomib indica 3 meses.
 - La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con talidomida

ADHERENCIA

PARA BORTEZOMIB:

- ▶ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamiento.

PARA TALIDOMIDA Y DEXAMETASONA:

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento. Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ British Columbia Cancer Agency. Bortezomib monograph [consultado Enero 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bortezomib_monograph.pdf.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Thalidomide monograph [consultado Enero 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Thalidomide_monograph.pdf
- ▶ Ficha técnica de Talidomida [consultado Enero 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_es.pdf
- ▶ Ficha técnica de Bortezomib [consultado Enero 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_es.pdf
- ▶ Thalidomide: Drug information. UpToDate® 2020.
- ▶ Bortezomib (Velcade), thalidomide (Thalomid), and dexamethasone (VTd) induction therapy for initial treatment of patients with multiple myeloma. UpToDate® 2020.
- ▶ Rosiñol L1, Oriol A, Teruel AI et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood. 2012 Aug 23;120(8):1589-96.
- ▶ Cavo M, Tacchetti P, MD, Patriarca F et al Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. The lancet 2010; 376: 2075–2085
- ▶ St Luke's Cancer Alliance Chemotherapy Policies and Protocols. Bortezomib & Dexamethasone +/- Thalidomide [consultado Enero 2020]. Disponible en: <https://stlukescanceralliance.co.uk/wp-content/uploads/2018/02/Bortezomib-Dexamethasone-Thalidomide-V2-1.18.pdf>
- ▶ Constans Cots M, González Medina I, López Sánchez R, Marcos Pascua P, Parody Porras R, Ribera Santasusana JM, Tena Aniés J. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. 6ª edición. Barcelona. Ed: Dr. Ramon Salinas i Argente. 2014.
- ▶ eVIQ. Multiple myeloma. [consultado Noviembre 2020]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>
- ▶ ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. [consultado Marzo 2021]. Disponible en: <http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxis-Mieloma-cast.pdf>

PROTOCOLO

CICLOFOSFAMIDA- BORTEZOMIB-DEXAMETAXONA inducción candidatos a trasplante (VCD o CVD o CyborD)

INDICACIÓN

USO TERAPÉUTICO:

Tratamiento de inducción en pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

ESQUEMA

OPCIÓN 1:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
4 ciclos ^(a) (cada 28 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ² ^(b)	1, 8, 15, 22 ^(c)	Subcutánea, intravenosa (bolo) ^(d)
Ciclofosfamida	300 mg/m ² /día	1, 8, 15, 22	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^(e)	1-4, 9-12, 17-20 (ciclos 1-2)	Oral/intravenosa
	40 mg/día ^(e)	1, 8, 15, 22 (ciclos 3-6)	

- a) Algunas guías indican que se pueden administrar hasta 6 ciclos.
- b) En algunos estudios han utilizado dosis de 1,5 mg/m². En la presente guía hemos mantenido la dosis de 1,3 mg/m² por ser la más habitual en nuestro entorno.
- c) Deben pasar un mínimo de 72 horas entre dos dosis consecutivas de bortezomib.
- d) Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración)
- e) Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

OPCIÓN 2:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
4 ciclos ^(a) (cada 21 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11 ^(b)	Subcutánea, intravenosa (bolo) ^(c)
Ciclofosfamida	300 mg/m ² /día	1,8,15	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^(d)	1-4, 9-12 (ciclos 1-2)	Oral/intravenosa
	40 mg/día ^(d)	1, 4, 8, 11 (ciclos 3-6)	

- a) Algunas guías indican que se pueden administrar hasta 6 ciclos.
- b) Deben pasar un mínimo de 72 horas entre dos dosis consecutivas de bortezomib.
- c) Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración)
- d) Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- Considerar profilaxis de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de alopurinol.
- Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- Considerar profilaxis del virus de la hepatitis B en pacientes portadores (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.

- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H₂).
- ▶ Potencial emetógeno moderado (los días de la ciclofosfamida)

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Hemograma
- ▶ Electrolitos
- ▶ Cistitis hemorrágica
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Peso:

Variación de peso	Bortezomib	Ciclofosfamida	Dexametasona
> 10%	Recalcular dosis	Recalcular dosis	Sin cambios

Función renal:

Aclaramiento creatinina	Bortezomib	Ciclofosfamida	Dexametasona
≥ 10 mL/min	Sin cambios ⁽¹⁾	Sin cambios ⁽¹⁾	Sin cambios
< 10 mL/min	Sin cambios ⁽¹⁾	75 % dosis ⁽¹⁾	

¹ Usar con precaución en caso de insuficiencia renal grave. En caso de diálisis, administrar después la diálisis

Función hepática:

Bortezomib	Ciclofosfamida ⁽¹⁾	Dexametasona
<u>Bilirrubina $\leq$ 1,5 LSN y AST cualquier valor:</u> Sin cambios	<u>Bilirrubina $<$ 3,1mg/dL:</u> Sin cambios	Sin cambios
<u>Bilirrubina $>$ 1,5 LSN y AST cualquier valor:</u> 0,7 mg/m ² Sigüientes ciclos: considerar aumentar a 1 mg/m ² o reducir a 0,5 mg/m ² según tolerancia	<u>Bilirrubina 3,1-5 mg/dL</u> 75% dosis	Sin cambios

LSN: límite superior normal; AST: aspartato aminotransferasa

⁽¹⁾ Utilizar con precaución en caso de insuficiencia hepática grave ya que podría asociarse a una reducción de la activación de la ciclofosfamida y por tanto reducir su eficacia.

Hemograma:

Neutropenia	Bortezomib	Ciclofosfamida	Dexametasona
Neutrófilos ⁽¹⁾	$< 0,5 \times 10^9/L$: Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de 1,3 mg/m ² reducir a 1 mg/m ² ; dosis de 1 mg/m ² reducir a 0,7 mg/m ²)	$< 1 \times 10^9/L$: Considerar interrumpir hasta recuperación	Sin cambios

¹ Considerar el uso de filgrastim si está clínicamente indicado

Trombocitopenia	Bortezomib	Ciclofosfamida	Dexametasona
Plaquetas	$< 25 \times 10^9/L$: Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de 1,3 mg/m ² reducir a 1 mg/m ² ; dosis de 1 mg/m ² reducir a 0,7 mg/m ²)	$< 80 \times 10^9/L$: Considerar interrumpir hasta recuperación	Sin cambios

Neuropatía periférica:

Los pacientes con neuropatía grave preexistente deberían ser tratados después de una valoración adecuada del riesgo-beneficio del tratamiento.

Neuropatía periférica	Bortezomib ^(a)	Ciclofosfamida	Dexametasona
<u>Grado 1</u>	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
<u>Grado 1 con dolor o</u> <u>Grado 2</u>	Reducir a 1 mg/m ² bisemanal o 1,3 mg/m ² semanal	Sin cambios	Sin cambios
<u>Grado 2 con dolor o</u> <u>Grado 3</u>	Interrumpir hasta resolución de los síntomas. Reiniciar cuando se resuelva a 0,7 mg/m ² semanal.	Sin cambios	Sin cambios
<u>Grado 4</u>	Suspender	Sin cambios	Sin cambios

^a Se debe monitorizar la tensión arterial (en posición acostada y de pie) los días que se administre bortezomib a cualquier paciente que desarrolle signos/síntomas de neuropatía sensitivo-motora.

Pueden ser necesarios ajustes de dosis durante el tratamiento por otras reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

Bortezomib:

- Se administra por vía subcutánea.
- En caso de que existan problemas para la administración subcutánea, también se puede administrar por vía intravenosa en bolo, aunque se prefiere la vía subcutánea debido a un menor riesgo de neuropatía. Se debe tener en cuenta que en este caso la reconstitución y la concentración del medicamento es diferente.

Ciclofosfamida:

- Se administra por vía oral.
- Los comprimidos deben tomarse enteros, preferiblemente con agua.
- Puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío.
- Tomar preferentemente por la mañana.
- Se recomienda la ingesta de 2 a 3 litros de líquido por vía oral durante las 24 horas posteriores a cada dosis para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica.
- En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si ha pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar dosis)

Dexametasona:

- Se administra por vía oral o intravenosa.
- Tomar preferentemente por la mañana.
- Tomar con alimentos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ No se recomienda el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP 3A4 debido a la posible reducción de la eficacia del bortezomib.
- ▶ Se debe monitorizar estrechamente la aparición de posibles toxicidades de bortezomib durante el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ El uso concomitante de ciclofosfamida con inductores o inhibidores del citocromo P450 puede comprometer su eficacia o aumentar su toxicidad.
- ▶ Evitar el té verde o las preparaciones que contengan té verde durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Evitar el pomelo y el zumo de pomelo durante el tratamiento con ciclofosfamida y bortezomib.
- ▶ Evitar la suplementación con vitamina C durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen neuropatía, hipoglicemia e hipotensión.

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos	Recomendaciones
Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	- Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. - Precaución al utilizar objetos cortantes - Utilizar cepillos de dientes suaves.
Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	- Acudir inmediatamente al hospital en caso de fiebre (>38° C), escalofríos. - Medidas higiénicas.
Neuropatía periférica	- Precaución si manipula cosas que estén muy calientes o muy frías. - Consultar al médico.
Hipotensión postural	- Acostarse y levantarse de forma gradual. - Beba suficientes líquidos, especialmente cuando haga calor. - Evite el consumo de alcohol. - Acudir al hospital en caso de aturdimiento o lipotimia.
Diarrea	- Dieta astringente, hidratación. - En caso necesario, usar antidiarreicos - Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	- Medidas higiénico-dietéticas, hidratación - En caso necesario, usar laxantes - Ejercicio moderado regular
Moderadamente emetógeno	- Medidas higiénico-dietéticas - Seguid recomendaciones para esquemas moderadamente emetógenos (los días de la ciclofosfamida).
Exacerbación o desarrollo de fallo cardiaco	- Monitorizar en pacientes con factores de riesgo o enfermedad preexistente. - En caso de dificultad respiratoria o dolor en el pecho, acudir a urgencias.
Erupción cutánea	- Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada - Usar champús y jabones suaves. - Usar crema hidratante
Reacciones en el sitio de inyección	Comunique al médico si tiene enrojecimiento, inflamación o dolor en el lugar donde se administró la inyección
Cistitis hemorrágica	Evitar que el fármaco quede retenido en la vejiga: se recomienda beber 2-3 litros de agua y no tomar después de las 15 h.
Pérdida de cabello	- Evitar el uso de tintes y secadores de pelo porque pueden favorecer la debilidad del folículo piloso - Evitar la exposición solar.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Explicar cómo guardar y eliminar los fármacos.
 - Ciclofosfamida:
 - Mantener en su envase original, a temperatura ambiente, protegido del calor y de la humedad.
- Explicar el esquema de tratamiento.
- Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- Alergias: Bortezomib está contraindicado en caso de alergia al boro o al manitol. Preguntar activamente por alergias.
- Ciclofosfamida: tomar por la mañana. Importante remarcar que se debe beber 2-3 litros de agua para evitar retención en la vejiga.

- ▶ Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos. Tener en cuenta que se debe:
 - Evitar el té verde (puede afectar a la eficacia de bortezomib).
 - Evitar suplementos de vitamina C. Si no es posible evitar, no se recomienda superar dosis de 500 mg y se debe separar la toma al menos 12 horas de la administración de bortezomib.
 - En el caso de la ciclofosfamida, se recomienda evitar el pomelo y el zumo de pomelo 48 horas antes del tratamiento y el día del tratamiento. También es necesario evitarlo con el bortezomib.
- ▶ En pacientes que tomen medicación que provoque hipotensión, advertir que se controlen la tensión arterial de manera más frecuente, al menos al principio del tratamiento.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y un período de 12 meses después de su suspensión. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos.

ADHERENCIA

PARA BORTEZOMIB:

- ▶ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamiento.

PARA CICLOFOSFAMIDA Y DEXAMETASONA:

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- ▶ Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ British Columbia Cancer Agency. Bortezomib monograph [consultado Enero 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bortezomib_monograph.pdf.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Cyclophosphamide monograph [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/Drug%20Index/Cyclophosphamide_monograph_1June2013_formatted.pdf
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Dexamethasone monograph [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Dexamethasone_monograph_1June2013_formatted.pdf
- ▶ Ficha técnica de Ciclofosfamida [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33214/FT_33214.pdf

- ▶ Ficha técnica de Bortezomib [consultado Enero 2020]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_es.pdf
- ▶ Cyclophosphamide: Drug information. UpToDate® 2020.
- ▶ Bortezomib (Velcade) plus cyclophosphamide and dexamethasone (VCD or CyBorD) for multiple myeloma. UpToDate® 2020.
- ▶ Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009; 23:1337-41.
- ▶ Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBorD in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010; 115 (16): 3416 -7
- ▶ Reeder CB, Reece De, Kukreti V et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2014; 167 (4): 563-5.
- ▶ St Luke's Cancer Alliance Chemotherapy Policies and Protocols. Bortezomib & Dexamethasone +/- Cyclophosphamide (Cvd) [consultado Diciembre 2020]. Disponible en:
<https://www.royalsurrey.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93ijm4n8747.pdf&ver=19920>
- ▶ Constans Cots M, González Medina I, López Sánchez R, Marcos Pascua P, Parody Porras R, Ribera Santasusana JM, Tena Aniés J. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. 6ª edición. Barcelona. Ed: Dr. Ramon Salinas i Argente. 2014.
- ▶ eVIQ: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>

PROTOCOLO

MELFALAN 200

INDICACIONES

Tratamiento de acondicionamiento (intensificación) en pacientes con Mieloma Múltiple elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (AUTO-TPH).

ESQUEMA

Se describen distintas pautas en función de si la dosis total de melfalán se administra en un día o bien se reparte en 2 días.

PAUTA 1

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Melfalán	100 mg/m ²	-2, -1	IV

PAUTA 2

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Melfalán	100 mg/m ²	-3, -2	IV

PAUTA 3

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Melfalán	200 mg/m ²	-1	IV

El día 0 corresponde a la infusión de los progenitores hematopoyéticos. Deben transcurrir al menos 24 horas entre la última dosis de melfalán y la infusión de los progenitores. El melfalán tiene un tiempo medio de eliminación de 30-120 minutos. Este tiempo corto de eliminación, permite su uso 24 horas antes de la infusión de las células hematopoyéticas sin riesgo de afectarlas.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- Se recomienda profilaxis antiemética. El melfalán presenta un riesgo antiemético moderado-alto. Para la pauta antiemética aguda y retardada se recomienda el uso de un 5HT₃ AR (antagonista de los receptores 5HT₃). La decisión de asociar esteroides será individualizada por paciente en función de la dificultad de control de las náuseas/vómitos. Se debe considerar que los corticoides pueden ser linfotóxicos, por lo que no se recomienda el uso de esteroides próximos a la infusión de progenitores hematopoyéticos. Se recomienda pautar un rescate con metoclopramida 10mg/8h durante la quimioterapia y durante 3 días post quimioterapia.
En caso de paciente con alto riesgo individual de emesis, podrá valorarse el uso de antagonistas de los receptores de la sustancia P neurocinina 1 (NK1) humana. En este caso deberá hacerse una revisión exhaustiva de posibles interacciones.
- Todos los pacientes deben recibir una adecuada hidratación. Se debe hacer una buena hidratación previa y post-infusión de melfalán, que puede consistir en la administración de 500-1000 cc en las 4 horas previas a la infusión de melfalán y alrededor de 1000-2000 cc en las 6-8 horas post infusión del fármaco. Además, se suele recomendar el uso de furosemida para forzar la diuresis en estos pacientes. No obstante, existe evidencia en utilizar pautas con volúmenes de hidratación menores (aproximadamente unos 2000 cc) con el

mismo nivel de protección renal. Sin embargo, es importante reducir volumen de hidratación una vez finalizado el acondicionamiento para evitar sobre-hidratación. Atención en pacientes con patología cardíaca y la necesidad de ajustar volumen.

- ▶ Se recomienda realizar crioterapia para la profilaxis de mucositis desde 15 min antes de la administración de melfalán hasta 30 min posteriores de finalización de la infusión.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Considerar en todos los pacientes profilaxis antiviral para virus Herpes simple o virus Varicela zóster. Se sugiere la utilización de aciclovir o similar durante los primeros 6-12 meses del trasplante.
- ▶ Se recomienda profilaxis antibacteriana solamente en pacientes con evidencia de mucositis o alteración de las barreras protectoras.
- ▶ Se recomienda profilaxis antifúngica en pacientes con evidencia de destrucción de las barreras protectoras por mucositis o diarreas. Se sugiere fluconazol o similar.
- ▶ Se recomienda profilaxis de la infección por Pjiroveci en todos los pacientes. Se sugiere cotrimoxazol 160/800mg vía oral 3 veces por semana aunque su uso está contraindicado en pacientes con alto riesgo de mielotoxicidad. En estos casos, alternativamente, puede usarse pentamidina vía inhalada 300mg/28 días.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda monitorización del dolor en pacientes receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En caso de precisar tratamiento revisar posibles interacciones.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal.
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Análisis de electrolitos completo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Glucemia
- ▶ Reacciones adversas presentadas previamente.
- ▶ Embarazo

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	Melfalán
>70 años	En pacientes candidatos a AUTO-TPH mayores de 70 años, considerar ajuste de dosis al esquema de melfalán 140 mg/m ² . Melfalán 140 mg/m ² es menos tóxico y presenta la misma eficacia en estos pacientes.

Peso:

Peso real	Melfalán
Peso real ≥ 125% al Peso ideal	Usar en el cálculo de la dosis el peso ajustado

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Melfalán
>30-40 mL/min	Sin cambios
<30-40 mL/min	Ajustar dosis al esquema de melfalán 140 mg/m ² . Individualizar en función de la respuesta del paciente al tratamiento de inducción y de la edad del paciente.

ADMINISTRACIÓN

Forma de administración:

Melfalán:

- Se administra por vía intravenosa durante 15-30 min.

Habitualmente se realiza el tratamiento con los pacientes hospitalizados pero se puede considerar la administración de melfalán y de las células hematopoyéticas en Hospital de día. Los pacientes candidatos a un régimen domiciliario (Hospital de día) serían:

- Pacientes con las funciones cognitivas conservadas (orientado en tiempo y espacio) y estabilidad emocional.
- Acceso venoso apropiado para el tratamiento (Catéter Hickman).
- Ausencia de co-morbilidades importantes: función renal correcta, función cardíaca normal, diabetes bien controlada.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- Los medicamentos mielosupresores pueden incrementar el efecto mielosupresor de melfalán.
- La mucositis/estomatitis del tracto digestivo producida por los agentes antineoplásicos a dosis altas pueden disminuir la absorción de digoxina por vía oral.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Diarreas	• Dieta astringente, hidratación. • En caso necesario, usar antidiarreicos. • Monitorizar electrolitos.
Mucositis	• Higiene bucal: cepillado suave más enjuagues con clorhexidina o Tomillo, solución bicarbonatada o enjuagues con lidocaína. Evitar enjuagues comerciales que tienen alcohol. Mantener los labios hidratados. • En general indicar comidas frías/ templadas y blandas (según tolerancia).
Náuseas y vómitos.	• Seguir la recomendación de profilaxis antiemética.
Riesgo de infecciones. Neutropenia.	• Medidas higiénicas. • Seguir pauta de profilaxis prescrita. • Medición frecuente de la temperatura corporal. Acudir inmediatamente al hospital en caso de fiebre (>38° C), escalofríos.
Trombopenia	• Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. • Precaución al utilizar objetos cortantes. • Utilizar cepillos de dientes suaves.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Se describen recomendaciones generales del paciente postransplantado al alta.
 - Recomendaciones higiénicas y dietéticas.
 - Explicar y revisar la medicación al alta y reforzar la adherencia.
 - Recomendaciones para prevenir o mitigar, efectos secundarios que puedan aparecer relacionados con el tratamiento:

Mucositis:

- Higiene bucal
- Comidas frías y blandas

Dolor de cabeza:

- Evitar la exposición a estímulos intensos: luz, ruido, olores.

Sequedad de ojos:

- Hidratar los ojos frecuentemente con lágrimas artificiales o lavados con infusión fría de manzanilla.

Sequedad de boca:

- Si no se presenta ninguna lesión en la boca, se pueden chupar caramelos de limón.
- Ingerir alimentos frescos y húmedos como gelatinas, gazpachos, cremas ligeras, batidos, espumas, mousses pueden ayudar a disminuir la sensación de boca seca.

Náuseas y vómitos:

- Ante la aparición de náuseas o vómitos evitar alimentos con sabores fuertes, muy ácidos o amargos u olores intensos. Seguir la recomendación de profilaxis antiemética.

Diarreas:

- Si se presentan diarreas, se recomienda una dieta astringente de bajo contenido de fibras y hidratación.

BIBLIOGRAFIA

- ▶ Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 2019;54(10):1525-1552.
- ▶ Sureda A, Bader P, Cesaro S et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2015;50(8):1037-56.
- ▶ Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(5):600-616.
- ▶ Moreau P, Misbahi R, Milpied N, Morineau N, Mahé B, Vigier M, Rapp MJ, Bataille R, Harousseau JL. Long-term results (12 years) of high-dose therapy in 127 patients with de novo multiple myeloma. Leukemia 2002;16(9):1838-43.
- ▶ Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, Divine M, Leblond V, Belanger C, Macro M, Pertuiset E, Dreyfus F, Mariette X, Boccacio C, Brouet JC. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. Blood 1998;92(9):3131-6.
- ▶ Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Munshi N, Tricot G. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. Br J Haematol 2001;114(3):600-7.
- ▶ Child JA, Morgan GJ, Davies FE. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 348: 1875-83.
- ▶ Bladé J, Sureda A, Ribera JM. High dose therapy autotransplantation/intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial chemotherapy: definitive results from PETHEMA after a median follow-up of 66 months. Blood 2003; 102: 42a.
- ▶ Parmar SR, Bookout R, Shapiro JF, Tombleson R, Perkins J, Kim J, Yue B, Tomblyn M, Alsina M, Nishihori T. Comparison of 1-day vs 2-day dosing of high-dose melphalan followed by autologous hematopoietic cell transplantation in patients with multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2014 ;49(6):761-6.
- ▶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis v.1.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- ▶ Ficha técnica de Melfalan [consultado Enero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82087/FT_82087.html
- ▶ eVIQ. Haematology and BMT [consultado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/search?searchtext=melphalan%20200>
- ▶ Cancer care Ontario: <https://www.cancercareontario.ca/en>
- ▶ BC cancer: <http://www.bccancer.bc.ca/>
- ▶ UpToDate: <https://www.uptodate.com/>

PROTOCOLO

LENALIDOMIDA mantenimiento post-TPH

INDICACIONES

Tratamiento de mantenimiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que se han sometido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (auto-TPH).

ESQUEMA

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 28 días			
Lenalidomida	10 mg/día ^a	1-28 ^b	Oral

^a Tras 3 ciclos de mantenimiento con lenalidomida, se puede aumentar la dosis a 15 mg por vía oral una vez al día si se tolera.

^b Otra dosificación fuera de ficha técnica: 10 mg una vez al día durante 21 días de un ciclo de 28 días.

- ▶ El tratamiento de mantenimiento con lenalidomida debe comenzar en los días 90-100 después del auto-TPH si no hay evidencia de progresión. Se debe haber alcanzado recuperación hematológica (RAN $\geq 1,0 \times 10^9/L$ y Plaquetas $\geq 75 \times 10^9/L$)
- ▶ El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencial emetógeno bajo: no se recomienda administración de antiemesis de forma rutinaria. Si el paciente presenta náuseas/vómitos, considerar el uso de un régimen de profilaxis antiemética bajo (metoclopramida 10 mg/8 horas si precisa).
- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral, especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal, puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Se recomienda profilaxis antiviral para virus Herpes simple durante el tratamiento activo y al menos hasta 30 días después del auto-TPH y para virus Varicela zóster durante al menos 6-12 meses después del auto-TPH: aciclovir o similar.
- ▶ Se recomienda profilaxis de la infección por Pneumocistis jirovecii en pacientes seleccionados según los factores de riesgo específicos del paciente durante 3-6 meses después del auto-TPH: cotrimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol) 160+800 mg 3 veces por semana.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o anti-HBc positivo): tenofovir o similar.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ ECOG

- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Niveles de reducción de dosis de lenalidomida^c:

Nivel de dosis	Dosis inicial 10 mg	Si se aumenta la dosis a 15 mg
Nivel de dosis -1	5 mg	10 mg
Nivel de dosis -2	5 mg (días 1-21 cada 28 días)	5 mg
Nivel de dosis -3	No aplica	5 mg (días 1-21 cada 28 días)

No administrar dosis inferiores a 5 mg (días 1-21, cada 28 días)

- ^c Edad: La incidencia de eventos adversos es significativamente superior en pacientes >65 años, esto puede estar relacionado con la insuficiencia renal (ver recomendaciones de ajuste por función renal)

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Dosis inicial 10 mg
30-60	5 mg/día
<30	5 mg/48h
Hemodialisis	5 mg 3 veces por semana Post-diálisis

Función hepática:

No existen recomendaciones de dosis específicas en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de resultados de pruebas de función hepática anormales, se debe interrumpir el tratamiento y una vez recuperados los valores se puede considerar el tratamiento a un nivel de dosis inferior.

Hemograma:

El mantenimiento con lenalidomida se debe iniciar después de una recuperación hematológica adecuada tras el auto-TPH en pacientes sin evidencia de progresión. Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $<1,0 \times 10^9/L$ y/o si el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/L$, no se debe iniciar el tratamiento. Si se inicia el tratamiento, los ajustes de dosis son los siguientes:

	Lenalidomida
Trombocitopenia ($<30 \times 10^9/L$)	Interrumpir el tratamiento y, si recuperación ($\geq 30 \times 10^9/L$), reanudar con un nivel de dosis inferior
Neutropenia (RAN $<0,5 \times 10^9/L$)	Interrumpir el tratamiento hasta RAN $\geq 0,5$, reanudar con un nivel de dosis inferior ^d

^d A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

Pueden ser necesarias reducciones de dosis durante el tratamiento por reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Forma de administración:
 - LENALIDOMIDA: se administra por vía oral.
 - Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
 - Tomar con o sin alimentos, siempre de la misma forma.
 - Tomar preferentemente por la noche.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar la dosis).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ Lenalidomida:
 - Se metaboliza probablemente por hidrólisis no enzimática. Es sustrato de la glicoproteína-P (Gp-P) / ABCB1 (menor)
 - Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Utilizar con precaución y monitorizar los niveles de digoxina.
- ▶ Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida.

EFFECTOS ADVERSOS

Inicio	Efecto adverso	Recomendaciones
INMEDIATO (horas-días)	Alteraciones en el gusto y el olfato	Medidas higiénico-dietéticas Si nota sabor metálico, utilice cubiertos de plástico y caramelos de sabores fuertes (menta o chocolate)
	Síndrome pseudo-gripal	Tomar algún analgésico Descansar Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
TEMPRANO (días-semanas)	Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: - Profilaxis antitrombótica - Evitar fármacos que aumenten el riesgo - Mantenerse activo - Beber mucho líquido - Evitar la ropa ajustada - No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo
	Diarrea	Medidas higiénico-dietéticas (no ingerir alimentos con edulcorantes artificiales, café o alcohol, hacer comidas frecuentes pero de pequeña cantidad), hidratación En caso necesario usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
	Erupción cutánea	No utilizar agua muy caliente en la ducha y usar jabones suaves (jabón de avena) así como crema hidratante y emoliente No usar ropa ajustada Evitar la exposición solar
	Síndrome Stevens-Johnson (SJS)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de aparición de signos o síntomas
	Neutropenia	Medidas higiénicas Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
	Trombocitopenia	Si aparece algún signo de sangrado (moratón inusual o sangrado mayor) acudir inmediatamente al hospital
	Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas (comer alimentos ricos en fibra, estar activo haciendo ejercicio), hidratación En caso necesario, usar laxantes
	Fatiga	Hacer ejercicio suave Descansar y pedir ayuda con las tareas diarias Comer e hidratarse No conducir o manejar maquinaria
	Artralgia y mialgia	Tomar analgésicos (paracetamol) Descansar con frecuencia e intentar realizar ejercicio ligero
TARDÍO (semanas-meses)	Edema	Elevar las piernas si está descansando Evitar ropa ajustada
	Anemia	Descansar y dormir lo suficiente Acostarse y levantarse de forma gradual Hacer ejercicio con moderación Comer alimentos variados y ricos en fibra
	Hipotiroidismo	Seguimiento por médico especialista
	Calambres musculares	Tomar analgésicos (paracetamol) Descansar con frecuencia e intentar realizar ejercicio ligero
	Diarrea	Medidas higiénico-dietéticas (no ingerir alimentos con edulcorantes artificiales, café o alcohol, hacer comidas frecuentes pero de pequeña cantidad), hidratación En caso necesario usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco (lenalidomida):
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar el circuito y lugares de recogida de la medicación.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos.
- ▶ Plan de gestión de riesgos:
 - Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando lenalidomida, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.
 - Necesidad de test de embarazo negativo en las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento. Posteriormente, se deberá realizar un test de embarazo cada 4 semanas.
 - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento.
 - La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con lenalidomida.

ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento según registros de recogida de la medicación.
- ▶ Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de lenalidomida [consultado enero 2021]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_en.pdf
- ▶ Lenalidomide: Drug information. UpToDate® 2021.
- ▶ Palumbo A, Gay F, Falco P, et al. Bortezomib as induction before autologous transplantation, followed by lenalidomide as consolidation-maintenance in untreated multiple myeloma patients. J Clin Oncol. 2010;28(5):800-807. [PubMed [20048187](#)]
- ▶ Lenalidomide: Patient drug information. UpToDate® 2021.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Lenalidomide monograph [consultado Enero 2021]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Lenalidomide_monograph.pdf
- ▶ BC Cancer Protocol Summary for Maintenance Therapy of Multiple Myeloma Using Lenalidomide. [consultado Enero 2021]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/UMYLENMTN_Protocol.pdf
- ▶ BC Cancer. Lenalidomide for the patient. [consultado Enero 2021]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Lenalidomide_handout.pdf

- ▶ eVIQ. Multiple myeloma lenalidomide maintenance post autologous transplant. [consultado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/3797-lenalidomide-maintenance-post-autologous-tran>
- ▶ Cancer care Ontario. Lenalidomide Drug monograph. [consultado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/43951>
- ▶ Cancer care Ontario. Lenalidomide Patient info sheet. [consultado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/infosheet/43951>

PROTOCOLO

DARATUMUMAB + LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (DRd)

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos regímenes de tratamiento previo (tercera línea de tratamiento)

OTROS USOS TERAPÉUTICOS

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.

ESQUEMA

Esquema de tratamiento utilizando daratumumab en perfusión intravenosa:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-2 (ciclo 28 días)			
Daratumumab	16 mg/kg ^a	1, 8, 15, 22	Intravenosa
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona ^c	20 mg/día	1	Intravenosa ^b
Dexametasona ^{c, d}	20 mg/día	2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23	Oral
Ciclos 3-6 (ciclo 28 días)			
Daratumumab	16 mg/kg	1, 15	Intravenosa
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona ^c	20 mg/día	1, 2, 15, 16	Oral
Dexametasona ^{c, d}	40 mg/día	8 y 22	Oral
Ciclo 7 y posteriores (ciclo 28 días)			
Daratumumab	16 mg/kg	1	Intravenosa
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona ^c	20 mg/día	1, 2	Oral
Dexametasona ^{c, d}	40 mg/día	8, 15 y 22	Oral

^a Posibilidad de dividir la dosis en 8 mg/kg (días 1 y 2).

^b El día 1 del ciclo 2 puede ser vía oral

^c En pacientes > 75 años, IMC<15.5 o diabetes Mellitus mal controlada o intolerancia previa a esteroides se puede usar dosis de 20 mg semanales.

^d Se puede considerar otro corticoesteroide a dosis equivalentes

Esquema de tratamiento utilizando daratumumab por vía subcutánea:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-2 (ciclo 28 días)			
Daratumumab	1800 mg ^a	1, 8, 15, 22	Subcutánea
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona ^{c, d}	20 mg/día	1 ^b , 2, 8, 9, 15, 16, 22 y 23	Oral
Ciclos 3-6 (ciclo 28 días)			
Daratumumab	1800 mg ^a	1, 15	Subcutánea
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona ^c	20 mg/día	1, 2, 15, 16	Oral
Dexametasona ^{c, d}	40 mg/día	8 y 22	Oral
Ciclo 7 y posteriores (ciclo 28 días)			
Daratumumab	1800 mg ^a	1	Subcutánea
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona ^c	20 mg/día	1, 2	Oral
Dexametasona ^{c, d}	40 mg/día	8, 15 y 22	Oral

^a Administración en 3-5 minutos

^b El día 1 del ciclo 1 se asume administración oral para evitar coger una vía al paciente para la administración del corticoide.

^c En pacientes > 75 años, IMC<15.5 o diabetes Mellitus mal controlada o intolerancia previa a esteroides se puede usar dosis de 20 mg semanales.

^d Se puede considerar otro corticoesteroide a dosis equivalentes

El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Otra pre-medicación y post-medicación necesaria para evitar reacciones relacionadas con la infusión (RRP) del daratumumab:

Pre-medicación (1-3 horas antes)	Post-medicación (día después de la administración)
Paracetamol 650 mg a 1000 mg vo	Si antecedentes de enfermedad pulmonar, considerar administrar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados al menos durante las 4 primeras perfusiones. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRP, estos medicamentos inhalados pueden interrumpirse a discreción del médico.
Difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente vo o iv.	
Algunos autores también recomiendan la administración de Montelukast 10 mg vo aunque no está recogido en la ficha técnica.	

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencial emetógeno mínimo-bajo (<30%)
- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral, especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal, puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.

- ▶ Considerar profilaxis del virus de la hepatitis B en pacientes portadores (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Suplementos de calcio y vitamina D si paciente recibe tratamiento con ácido zoledrónico.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Interacciones farmacológicas
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Serologías
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	Daratumumab	Lenalidomida	Dexametasona
>75 años	Sin cambios	Sin cambios ^c	20 mg/día

^c La incidencia de eventos adversos es significativamente superior en pacientes >65 años, esto puede estar relacionado con la insuficiencia renal (ver recomendaciones de ajuste por función renal).

Peso en cada ciclo:

Variación de peso	Daratumumab	Lenalidomida	Dexametasona
>10%	Recalcular dosis	Sin cambios	Sin cambios

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Daratumumab	Lenalidomida	Dexametasona
30-49	Sin cambios	10 mg/día ^d	Sin cambios
<30 (sin hemodiálisis)	Sin cambios	15 mg/48h	Sin cambios
<30 (con hemodiálisis)	Sin cambios (día diálisis: dosis tras diálisis)	5 mg/día (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios

^d La dosis se podría escalar a 15 mg/día después de 2 ciclos si el paciente no está respondiendo al tratamiento y lo está tolerando bien.

Función hepática:

Bilirubina	AST	Daratumumab	Lenalidomida	Dexametasona
≤ 1 x LSN	> LSN	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
> 1 – 1,5 x LSN	Cualquiera	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
>1,5 x LSN	Cualquiera	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

LSN: límite superior de la normalidad

AST: aspartato aminotransferasa

Hemograma:

- ▶ Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1,0 x 10⁹/L y/o si el recuento de plaquetas es <50 x 10⁹/L, o si este último es <30 x 10⁹/L debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, no se debe iniciar el tratamiento.

- ▶ Si se inicia el tratamiento, los ajustes de dosis son los siguientes:

^e Puede ser necesario retrasar la administración de daratumumab hasta la recuperación del recuento de células sanguíneas

	Daratumumab	Lenalidomida	Dexametasona
Trombocitopenia (<30 x 10 ⁹ /L)	No se recomienda reducción de dosis, interrumpir el tratamiento y, si recuperación, reanudar ^e	Interrumpir el tratamiento y, si recuperación, reanudar con un nivel de dosis inferior (15 mg à 10 mg à 5 mg)	Sin cambios
Neutropenia (RAN <0,5 x 10 ⁹ /L)	No se recomienda reducción de dosis, interrumpir el tratamiento y, si recuperación, reanudar ^e	Interrumpir el tratamiento hasta RAN ≥ 1, reanudar a la misma dosis (si solo neutropenia) o reducir un nivel de dosis (15 mg à 10 mg à 5 mg) (si otra toxicidad o veces subsiguientes) ^f	Sin cambios

Se ha observado una tasa mayor de neutropenia en los pacientes de menor peso corporal tratados con daratumumab sc (FT)

^f A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

- ▶ Para ajuste de dosis por otras toxicidades se recomienda consultar la ficha técnica de los medicamentos u otras bases de datos.

ADMINISTRACIÓN

Daratumumab:

- Se administra por vía intravenosa según la siguiente tabla:

	Volumen de dilución	Velocidad de perfusión inicial	Incrementos de la velocidad	Velocidad máxima
1ª perfusión				
Opción 1 (si dosis única)	1000 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Opción 2 (si dosis dividida)				
- Día 1 sem 1 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
- Día 2 sem 1 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
2ª perfusión	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Perfusiones subsiguientes	500 mL	100 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h

- Estabilidad una vez diluido: 24 h en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguido de 15 horas (incluido tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.
- Se administra vía subcutánea en 3-5 minutos.
- Estabilidad una vez preparado en jeringa: 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguidas de no más de 12 horas a temperatura ambiente (15°C-25°C) y con luz ambiental. Si se conserva en nevera, permitir que la solución alcance temperatura ambiente antes de administrar

Lenalidomida:

- Se administra por vía oral.
- Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
- Tomar con o sin alimentos, siempre de la misma forma.
- Tomar preferentemente por la noche.
- En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar la dosis).

Dexametasona:

- Se administra por vía oral o parenteral.
- Tomar con alimentos.
- Tomar preferentemente por la mañana.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen hipoglicemia.
- Lenalidomida aumenta la concentración plasmática de digoxina. Utilizar con precaución y monitorizar los niveles de digoxina.

- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos	Recomendaciones
Reacciones relacionadas con la perfusión (50% grado 1-2)	• Ajustar velocidad de perfusión de daratumumab • En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Fatiga, debilidad muscular	• No conducir o manejar maquinaria • Hacer ejercicio suave
Diarrea	• Dieta astringente, hidratación. • En caso necesario, usar antidiarreicos • Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	• Medidas higiénico-dietéticas, hidratación • En caso necesario, usar laxantes • Ejercicio moderado regular
Neutropenia	• Medidas higiénicas • Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Neuropatía, temblores, hormigueo	• Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías • Consultar al médico
Cefalea, dolor muscular	• Tomar algún analgésico
Erupción cutánea, sequedad de piel	• Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada • Usar champús y jabones suaves • Usar crema hidratante
Edema	• Elevar las piernas si está descansando • Evitar ropa ajustada
Trombocitopenia	• Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. • Precaución al utilizar objetos cortantes • Utilizar cepillos de dientes suaves.
Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: • Profilaxis antitrombótica. • Evitar fármacos que aumenten el riesgo. • Mantenerse activo. • Beber mucho líquido. • Evitar la ropa ajustada. • No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco (lenalidomida):
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar el circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Lenalidomida: tomar preferiblemente por la noche debido a la somnolencia/mareos que puede producir y tener precaución al conducir o manejar maquinaria peligrosa.
- ▶ Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana con el estómago lleno. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa/suplementos.
 - Evitar zumo de pomelo
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Plan de gestión de riesgos:
 - Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando lenalidomida, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.
 - Necesidad de test de embarazo negativo en las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento. Posteriormente, se deberá realizar un test de embarazo cada 4 semanas.
 - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento.
 - La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con lenalidomida.

ADHERENCIA

PARA DARATUMUMAB:

- ▶ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

PARA LENALIDOMIDA Y DEXAMETASONA:

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por paciente de cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- ▶ Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de Darzalex® 20mg/ml [consultado febrero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101001/FT_1161101001.html
- ▶ Ficha técnica de Darzalex® 1800 mg [consultado febrero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101004/FT_1161101004.html
- ▶ Ficha técnica de Revlimid® [consultado enero 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-product-information_en.pdf
- ▶ eVIQ: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>
- ▶ eVIQ: [consultado Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/3613-multiple-myeloma-dr-daratumumab-lenalidomid#dose-modifications>
- ▶ BC cancer: <http://www.bccancer.bc.ca/>
- ▶ British Columbia Cancer Agency. BC Cancer Protocol Summary for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma with Daratumumab in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone [consultado Febrero 2021]: Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/UMYDARLD_Protocol.pdf
- ▶ Cancer care Ontario: <https://www.cancercareontario.ca/en>
- ▶ UpToDate: <https://www.uptodate.com/>
- ▶ Guías NCCN emesis. [consultado en Febrero 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

PROTOCOLO

DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + MELFALAN + PREDNISONA (D-VMP)

INDICACIÓN

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

ESQUEMA

Esquema de tratamiento utilizando daratumumab en perfusión intravenosa

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclo 1 (ciclo de 42 días (6 semanas))			
Daratumumab	16 mg/kg ^(a)	1, 8, 15, 22, 29, 36	Intravenosa
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 ^(b)	Subcutánea
Melfalan	9 mg/ m ²	Días 1-4	Oral
Prednisona ^(c)	60 mg/ m ²	2, 3, 4 ^(c)	Oral
Dexametasona ^(d) (pre-medicación)	20 mg	1, 8, 15, 22, 29, 36	Intravenosa
Metilprednisolona ^(e) (post-medicación)	20 mg	9, 16, 23, 30, 37	Oral
Ciclo 2-9 (8 ciclos de 42 días)			
Daratumumab	16 mg/kg	1, 22	Intravenosa
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1, 8, 22, 29 ^(b)	Subcutánea
Melfalan	9 mg/ m ²	Días 1-4	Oral
Prednisona ^(c)	60 mg/ m ²	2, 3, 4 ^(c)	Oral
Dexametasona ^(d) (pre-medicación)	20 mg	1, 22	Intravenosa
Metilprednisolona ^(e) (post-medicación)	20 mg	23	Oral
Ciclo ≥ 10 (ciclos de 28 días)			
Daratumumab	16 mg/kg	1	Intravenosa
Dexametasona (pre-medicación daratumumab) ^(d)	20 mg	1	Intravenosa
Metilprednisolona ^(e) (post-medicación)	20 mg	2	Oral

- Posibilidad de dividir la dosis en 8 mg/kg (días 1 y 2).
- Al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.
- El día 1 se omite la prednisona ya que no se deben tomar corticosteroides adicionales en los días de perfusión de daratumumab cuando los pacientes han recibido dexametasona como premedicación.
Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.
- Administrar 1-3 horas antes de la infusión de daratumumab
- Administrar día después de la infusión de daratumumab (post-medicación). Se puede hacer equivalencia de la metilprednisolona a otro corticoide a dosis equivalente (por ejemplo prednisona oral 125 mg (corticoide que el paciente ya tendrá en domicilio) o dexametasona oral 4 mg).

Considerar omitir a partir de la cuarta infusión en pacientes con bajo riesgo de reacción infusional, sin enfermedad pulmonar obstructiva ni asma.

Esquema de tratamiento utilizando daratumumab por vía subcutánea:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclo 1 (ciclo de 42 días (6 semanas))			
Daratumumab	1800 mg	1, 8, 15, 22, 29, 36	Subcutánea
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 ^(a)	Subcutánea
Melfalan	9 mg/ m ²	Días 1-4	Oral
Prednisona ^(b)	60 mg/ m ²	2, 3, 4 ^(b)	Oral
Dexametasona ^(c) (pre-meditación daratumumab)	20 mg	1, 8, 15, 22, 29, 36	Oral
Metilprednisolona ^(d) (post-meditación)	20 mg	9, 16, 23, 30, 37	Oral
Ciclo 2-9 (8 ciclos de 42 días)			
Daratumumab	1800 mg	1, 22	Subcutánea
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1, 8, 22, 29 ^(a)	Subcutánea
Melfalan	9 mg/ m ²	Días 1-4	Oral
Prednisona ^(b)	60 mg/ m ²	2, 3, 4 ^(b)	Oral
Dexametasona ^(c) (pre-meditación daratumumab)	20 mg	1, 22	Oral
Metilprednisolona ^(d) (post-meditación)	20 mg	23	Oral
Ciclo ≥ 10 (ciclos de 28 días)			
Daratumumab	1800 mg	1	Subcutánea
Dexametasona ^(c) (pre-meditación daratumumab)	20 mg	1	Oral
Metilprednisolona ^(d) (post-meditación)	20 mg	2	Oral

- a) Al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.
- b) El día 1 se omite la prednisona ya que no se deben tomar corticosteroides adicionales en los días de perfusión de daratumumab cuando los pacientes han recibido dexametasona como premeditación.
Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.
- c) Administrar 1-3 horas antes de la infusión de daratumumab
- d) Administrar día después de la infusión de daratumumab (post-meditación). Se puede hacer equivalencia de la metilprednisolona a otro corticoide a dosis equivalente (por ejemplo prednisona oral 125mg (corticoide que el paciente ya tendrá en domicilio) o dexametasona oral 4 mg).
Después de las tres primeras inyecciones, considerar omitir si el paciente no presenta ninguna reacción relacionada con la infusión de importancia (excepto los corticosteroides pautados como tratamiento de base).

El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Otra pre-meditación y post-meditación necesaria para evitar reacciones relacionadas con la infusión (RRP) del daratumumab:

Pre-meditación (1-3 horas antes)	Post-meditación (día después de la administración)
Paracetamol 650 mg a 1000 mg vo	Si antecedentes de enfermedad pulmonar, considerar administrar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados al menos durante las 4 primeras perfusiones. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRP, estos medicamentos inhalados pueden interrumpirse a discreción del médico.
Difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente vo o iv.	
Algunos autores también recomiendan la administración de Montelukast 10 mg vo aunque no está recogido en la ficha técnica.	

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencial emetógeno mínimo-bajo (<30%)
- ▶ Considerar profilaxis de síndrome de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de alopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis del virus de la hepatitis B en pacientes portadores (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Suplementos de calcio y vitamina D si paciente recibe tratamiento con ácido zoledrónico.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Interacciones farmacológicas
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Serologías
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	Daratumumab	Bortezomib	Melfalan	Prednisona
>75 años	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios ^a	Sin cambios

^a La incidencia de eventos adversos es significativamente superior en pacientes >65 años, esto puede estar relacionado con la insuficiencia renal (ver recomendaciones de ajuste por función renal).

Peso:

Variación de peso	Daratumumab	Bortezomib	Melfalan	Prednisona
> 10%	Recalcular dosis	Recalcular dosis	Recalcular dosis	Sin cambios

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Daratumumab	Bortezomib	Melfalan	Prednisona
30-49	Sin cambios	Sin cambios	Reducir dosis 25%	Sin cambios
<30 (sin hemodiálisis)	Sin cambios	Sin cambios	No recomendado. Considerar un régimen alternativo.	Sin cambios
<30 (con hemodiálisis)	Sin cambios (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios (día diálisis: dosis tras diálisis)	No recomendado. Considerar un régimen alternativo.	Sin cambios

Función hepática:

Bilirubina	AST	Daratumumab	Bortezomib	Melfalan	Prednisona
≤ 1 x LSN	> LSN	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
> 1 – 1,5 x LSN	Cualquiera	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
>1,5 x LSN	Cualquiera	Sin cambios	0,7 mg/m ² Sigüientes ciclos: considerar aumentar a 1 mg/m ² o reducir a 0,5 mg/m ² según tolerancia	Sin cambios ^a	Sin cambios

LSN: límite superior normal; AST: aspartato transaminasa

^a No se recomiendan modificaciones de dosis específicas para melfalán. Si hay toxicidad excesiva, considerar la reducción de la dosis en los ciclos posteriores.

Hemograma:

- Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1,0 x 10⁹/L y/o si el recuento de plaquetas es <50 x 10⁹/L, o si este último es <30 x 10⁹/L debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, no se debe iniciar el tratamiento.

Si se inicia el tratamiento, los ajustes de dosis son los siguientes:

Neutropenia	Daratumumab ^a	Bortezomib	Melfalan	Prednisona
RAN $0,5 \times 10^9/L$ - $1 \times 10^9/L$ sin complicaciones	No se recomienda reducción de dosis, considerar tratamiento con G-CSF	No se requiere reducción de dosis, considerar tratamiento con G-CSF	No se requiere reducción de dosis, considerar tratamiento con G-CSF	Sin cambios
RAN $0,5 \times 10^9/L$ - $1 \times 10^9/L$ con fiebre o $< 0,5 \times 10^9/L$	No se recomienda reducción de dosis, considerar tratamiento con G-CSF	Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ reducir a $1 \text{ mg}/\text{m}^2$; dosis de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ reducir a $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$)	Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar el melfalan a un nivel de dosis inferior (de $9 \text{ mg}/\text{m}^2$ reducir a $6.75 \text{ mg}/\text{m}^2$; dosis de $6.75 \text{ mg}/\text{m}^2$ reducir a $4.5 \text{ mg}/\text{m}^2$)	Sin cambios

^a Puede ser necesario retrasar la administración de daratumumab hasta la recuperación del recuento de células sanguíneas.

Se ha observado una tasa mayor de neutropenia en los pacientes de menor peso corporal tratados con daratumumab sc (FT)

Trombocitopenia	Daratumumab ^a	Bortezomib	Melfalan	Prednisona
Trombocitopenia ($<50 \times 10^9/L$) no complicaciones	No se recomienda reducción de dosis, considerar como tratamiento de apoyo transfusiones.	Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reanudar con un nivel de dosis inferior (dosis de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ reducir a $1 \text{ mg}/\text{m}^2$; dosis de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ reducir a $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$)	Reducir el melfalán en 1 nivel de dosis durante el resto del ciclo.	Sin cambios
Trombocitopenia ($<50 \times 10^9/L$) con sangrado o ($<25 \times 10^9/L$)	No se recomienda reducción de dosis, considerar como tratamiento de apoyo transfusiones.	Interrumpir hasta la recuperación del valor inicial o $\leq$ Grado 2. Tras la recuperación, reiniciar con una reducción del 25% de la dosis anterior.	Interrumpir hasta la recuperación del valor inicial o $\leq$ Grado 2. Tras la recuperación, reiniciar con un nivel de dosis reducida. Si se observa recurrencia, reduzca en un nivel de dosis adicional.	Sin cambios

^a Puede ser necesario retrasar la administración de daratumumab hasta la recuperación del recuento de células sanguíneas.

- Neuropatía periférica: los pacientes con neuropatía grave preexistente deberían ser tratados después de una valoración adecuada del riesgo-beneficio del tratamiento.

	Daratumumab	Bortezomib ^(a)	Melfalan	Prednisona
Leve (grado 1)	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Moderado (grado 1 con dolor o grado 2)	Sin cambios	Reducir a 1 mg/m ² bisemanal o 1,3 mg/m ² semanal	Sin cambios	Sin cambios
Grave (grado 2 con dolor o grado 3)	Sin cambios	Interrumpir hasta resolución de los síntomas. Reiniciar cuando se resuelva a 0,7 mg/m ² semanal.	Sin cambios	Sin cambios
Muy grave (grado 4)	Sin cambios	Suspender	Sin cambios	Sin cambios

^a Se debe monitorizar la tensión arterial (en posición acostada y de pie) los días que se administre bortezomib a cualquier paciente que desarrolle signos/síntomas de neuropatía sensitivo-motora.

- ▶ Para ajuste de dosis por otras toxicidades se recomienda consultar la ficha técnica de los medicamentos u otras bases de datos.

ADMINISTRACIÓN

Daratumumab:

- ▶ Se administra por vía intravenosa según la siguiente tabla:

	Volumen de dilución	Velocidad de perfusión inicial	Incrementos de la velocidad	Velocidad máxima
1ª perfusión				
Opción 1 (si dosis única)	1000 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Opción 2 (si dosis dividida)				
- Día 1 sem 1 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
- Día 2 sem 1 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
2ª perfusión	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Perfusiones subsiguientes	500 mL	100 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h

- Estabilidad una vez diluido: 24 h en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguido de 15 horas (incluido tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.
- ▶ Se administra vía subcutánea en 3-5 minutos.
 - Estabilidad una vez preparado en jeringa: 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguidas de no más de 12 horas a temperatura ambiente (15°C-25°C) y con luz ambiental. Si se conserva en nevera, permitir que la solución alcance temperatura ambiente antes de administrar

Bortezomib:

- ▶ Se administra por vía subcutánea.
 - Estabilidad bortezomib genérico: una vez diluido: 28 días en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, 7 días a temperatura ambiente (25°C) protegido de la luz o 24 horas a 25°C en condiciones normales de iluminación interior, conservada en el vial original y/o jeringa de polipropileno.
 - Estabilidad bortezomib (Velcade®): 8 horas a 25°C conservada en el vial original y/o una jeringa

Melfalan:

- Se administra por vía oral.
- Los comprimidos deben tomarse enteros, preferiblemente con agua.
- Se debe tomar en ayunas, 1 hora antes o 2 horas después de las comidas, siempre a la misma hora.
- En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si ha pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar dosis).

Prednisona:

- Se administra por vía oral.
- Tomar por la mañana y mediodía.
- Tomar con alimentos.
- En caso de olvido de una dosis, no tome otra dosis ese día, y continúe su tratamiento con la siguiente dosis programada.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ No se recomienda el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP 3A4 debido a la posible reducción de la eficacia del bortezomib.
- ▶ Se debe monitorizar estrechamente la aparición de posibles toxicidades de bortezomib durante el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Evitar el té verde o las preparaciones que contengan té verde durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Evitar el zumo de pomelo y la suplementación con vitamina C durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen neuropatía, hipoglicemia e hipotensión.
- ▶ Melfalán disminuye la concentración plasmática de digoxina. Utilizar con precaución y monitorizar los niveles de digoxina.
- ▶ La alteración de la acidez gástrica puede disminuir la absorción de melfalán. Cimetidina puede reducir la biodisponibilidad del melfalán oral en un 30%. No se encontró información sobre una posible interacción entre el melfalán y otros antagonistas H2, antiácidos o inhibidores de la bomba de protones

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Reacciones relacionadas con la perfusión (50% grado 1-2)	Ajustar velocidad de perfusión de daratumumab En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Fatiga, debilidad muscular	No conducir o manejar maquinaria Hacer ejercicio suave
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Neutropenia	Medidas higiénicas Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Neuropatía, temblores, hormigueo	Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías Consultar al médico
Cefalea, dolor muscular	Tomar algún analgésico
Hipotensión	Control de la tensión arterial. Acostarse y levantarse de forma gradual Consultar al médico
Erupción cutánea, sequedad de piel	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada Usar champús y jabones suaves Usar crema hidratante
Edema	Elevar las piernas si está descansando Evitar ropa ajustada
Reacciones en el sitio de inyección	Comunique al médico si tiene enrojecimiento, inflamación o dolor en el lugar donde se administró la inyección
Trombocitopenia	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: • Profilaxis antitrombótica. • Evitar fármacos que aumenten el riesgo. • Mantenerse activo. • Beber mucho líquido. • Evitar la ropa ajustada. • No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco.

MELFALAN:

- Conservar en nevera (2-8°C) en su envase original. NUNCA EN CONGELADOR
- Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.

PREDNISONA:

- Conservar en su envase original protegido del calor y la humedad.
- Se debe tomar por la mañana y mediodía con el estómago lleno. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Preguntar activamente sobre toma de plantas y suplementos. Tener en cuenta que:
 - Evitar zumo de pomelo
 - Evitar el té verde (puede afectar a la eficacia de bortezomib).
 - Evitar suplementos de vitamina C. Si no es posible evitar, no se recomienda superar dosis de 500 mg y se debe separar la toma al menos 12 horas de la administración de bortezomib.
- ▶ Preguntar activamente sobre alergias:
 - Bortezomib está contraindicado en caso de alergia al boro o al manitol.
- ▶ En pacientes que tomen medicación que provoque hipotensión, advertir que se controlen la tensión arterial de manera más frecuente, al menos al principio del tratamiento.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Puede tener efectos nocivos sobre la fertilidad y esto debe discutirse con todas las pacientes en edad reproductiva antes de comenzar el tratamiento.

ADHERENCIA

PARA DARATUMUMAB Y BORTEZOMIB:

- ▶ Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

PARA MELFALAN Y PREDNISONA:

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por paciente de cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- ▶ Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de Darzalex® 20mg/ml [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101001/FT_1161101001.html
- ▶ Ficha técnica de Darzalex® 1800 mg [consultado marzo 2022]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101004/FT_1161101004.html
- ▶ Ficha técnica de prednisona [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58336/FT_58336.html
- ▶ Ficha técnica de bortezomib Stada® 2,5 mg/ml [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04274001/FT_04274001.pdf
- ▶ Ficha técnica de Velcade® [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04274001/FT_04274001.pdf
- ▶ Ficha técnica melfalan [consultado febrero 2021]. Disponible en medicamentos especiales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios.
- ▶ eVIQ: [consultado febrero 2021]. Disponible en:
<https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>
- ▶ eVIQ: [consultado Febrero 2021]. Disponible en:
<https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/3612-multiple-myeloma-d-vmp-daratumumab-bortezomi#evidence>
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Protocol Summary for the Treatment of Multiple Myeloma using Melphalan, predniSONE and Weekly Bortezomib [consultado Febrero 2021]: Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/MYMPBOR_Protocol.pdf
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Bortezomib monograph [consultado Enero 2020]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bortezomib_monograph.pdf
- ▶ Guías NCCN emesis. [consultado en Febrero 2021]. Disponible en:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

PROTOCOLO

BORTEZOMIB + MELFALÁN + PREDNISONA (VMP)

INDICACIÓN

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

ESQUEMA

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-4 (ciclo 42 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,4,8,11,22,25,29,32 ^a	Subcutánea/Intravenosa*
Melfalán	9 mg/m ²	1-4	Oral
Prednisona	60 mg/m ²	1-4	Oral
Ciclo 5-9 (ciclo 42 días)			
Bortezomib	1,3 mg/día	1,8,22,29	Subcutánea/Intravenosa
Melfalán	9 mg/m ²	1-4	Oral
Prednisona	60 mg/m ²	1-4	Oral

^a Al menos 72h entre dos dosis consecutivas.

* Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración)

Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

OTROS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-9 (ciclo 35 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,8,15,22	Subcutánea/Intravenosa*
Melfalán	9 mg/m ²	1-4	Oral
Prednisona	60 mg/m ²	1-4	Oral

Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

* Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración)

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencial emetógeno bajo: no se recomienda administración de antiemesis de forma rutinaria. Si el paciente presenta náuseas/vómitos, considerar el uso de un régimen de profilaxis antiemética bajo (metoclopramida 10 mg/8 horas si precisa).
- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de alopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenefovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2)

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Niveles de reducción de dosis:

Nivel de dosis	Bortezomib	Melfalán
0	1,3 mg/m ²	9 mg/m ²
-1	1 mg/m ²	6,75 mg/m ²
-2	0,7 mg/m ²	4,5 mg/m ²
-3	Suspender si se indica una reducción adicional	Suspender si se indica una reducción

Edad:

Edad	Bortezomib	Melfalán	Prednisona
>75 años	Sin cambios	Sin cambios ^a	Sin cambios

^a La incidencia de eventos adversos es significativamente superior en pacientes >65 años, esto puede estar relacionado con la insuficiencia renal (ver recomendaciones de ajuste por función renal).

Peso:

Variación en peso	Bortezomib	Melfalán	Prednisona
>10%	Recalcular dosis	Sin cambios	Sin cambios

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Bortezomib	Melfalán	Prednisona
30-50	Sin cambios	Reducir un 25%	Sin cambios
< 30	Sin cambios Usar con precaución en caso de insuficiencia renal grave (En caso de diálisis, administrar después de la diálisis)	No recomendado. Considerar un régimen alternativo	Sin cambios

Función hepática:

Bilirrubina	Bortezomib	Melfalán	Prednisona
> 1,5 x LSN	Ciclo 1: 0,7 mg/m ² Sigüientes ciclos: considerar aumentar a 1 mg/m ² o disminuir a 0,5 mg/m ² según tolerancia	Sin cambios ^a	Sin cambios

LSN: límite superior de la normalidad

^a No se recomiendan modificaciones de dosis específicas para melfalán. Si hay toxicidad excesiva, considerar la reducción de la dosis en los ciclos posteriores.

Hemograma:

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento: El recuento de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9/L$ y el recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/L$.

	Bortezomib	Melfalán	Prednisona
Trombocitopenia ($<50 \times 10^9/L$) no complicaciones	Interrumpir el tratamiento y, si recuperación, reanudar con un nivel de dosis inferior	Reducir el melfalán en 1 nivel de dosis durante el resto del ciclo.	Sin cambios
Trombocitopenia ($<50 \times 10^9/L$) con sangrado o ($<25 \times 10^9/L$)	Interrumpir hasta la recuperación al valor inicial o $\leq$ Grado 2. Tras la recuperación, reiniciar con una reducción del 25% de la dosis anterior.	Interrumpir hasta la recuperación al valor inicial o $\leq$ Grado 2. Tras la recuperación, reiniciar con 1 dosis reducida. Si se observa recurrencia, reduzca en un nivel de dosis adicional.	Sin cambios
Neutropenia (RAN $0,5 \times 10^9/L$ - $1 \times 10^9/L$ sin complicaciones)	No se requiere reducción de dosis, considere tratamiento con G-CSF	No se requiere reducción de dosis, considere tratamiento con G-CSF	Sin cambios
Neutropenia (RAN $0,5 \times 10^9/L$ - $1 \times 10^9/L$ con fiebre o $< 0,5 \times 10^9/L$)	Interrumpir hasta la recuperación al valor inicial o $\leq$ Grado 2. Tras la recuperación, mantenga en la dosis actual y considere tratamiento con G-CSF. Si se observa recurrencia, reducir en un 25% de la dosis anterior.	Interrumpir hasta la recuperación al valor inicial o $\leq$ Grado 2. Tras la recuperación, reinicie el melfalán a 1 nivel de dosis reducida.	Sin cambios

Neuropatía:

Los pacientes con neuropatía grave preexistente deberían ser tratados después de una valoración adecuada del riesgo-beneficio del tratamiento.

	Bortezomib ^{da}	Melfalán	Prednisona
Grado 1	No requiere ajuste de dosis	Sin cambios	Sin cambios
Grado 1 con dolor o grado 2	Reducir a 1 mg/m ² bisemanal o modificar pauta a 1,3 mg/m ² una vez a la semana	Sin cambios	Sin cambios
Grado 2 con dolor o grado 3	Interrumpir bortezomib hasta resolución de los síntomas. Reiniciar cuando se resuelva a dosis de 0,7 mg/m ² una vez a la semana	Sin cambios	Sin cambios
Grado 4	Suspender bortezomib		

^{da} Se debe monitorizar la tensión arterial (en posición acostada y de pie) los días que se administre bortezomib a cualquier paciente que desarrolle signos/síntomas de neuropatía sensitivo-motora.

Pueden ser necesarias reducciones de dosis durante el tratamiento por reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

- Forma de administración:

Bortezomib:

- Se administra por vía subcutánea. En caso de que existan problemas para la administración subcutánea, también se puede administrar por vía intravenosa en bolus, aunque se prefiere la vía subcutánea debido a un menor riesgo de neuropatía. Se debe tener en cuenta que en este caso la reconstitución y la concentración del medicamento es diferente.

Melfalán:

- Se administra por vía oral.
 - Los comprimidos deben tomarse enteros, preferiblemente con agua.
 - Se recomienda tomarlo al menos 1 hora antes o dos horas después de haber ingerido alimentos manteniendo siempre el mismo horario.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar la dosis).

Prednisona:

- se administra por vía oral.
 - Tomar con alimentos.
 - Tomar preferentemente por la mañana.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.

BORTEZOMIB:

- ▶ Se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19 y 1A2.
 - No se recomienda el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP 3A4 debido a la posible reducción de la eficacia del bortezomib.
 - Se debe monitorizar estrechamente la aparición de posibles toxicidades de bortezomib durante el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4
 - Evitar el té verde o las preparaciones que contengan té verde durante el tratamiento con bortezomib.
 - Evitar el zumo de pomelo y la suplementación con vitamina C durante el tratamiento con bortezomib.
 - Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen neuropatía, hipoglicemia e hipotensión.

MELFALÁN

- ▶ Se elimina del plasma principalmente mediante hidrólisis química a monohidroximefalán y dihidroximefalán, estos metabolitos son inactivos.
 - Disminuye la concentración plasmática de digoxina. Utilizar con precaución y monitorizar los niveles de digoxina.
 - La alteración de la acidez gástrica puede disminuir la absorción de melfalán, cimetidina puede reducir la biodisponibilidad del melfalán oral en un 30%. No se encontró información sobre una posible interacción entre el melfalán y otros antagonistas H2, antiácidos o inhibidores de la bomba de protones.

PREDNISONA:

- ▶ Entre el 80 y el 100% de la prednisona sufre efecto de primer paso hepático y es metabolizada a prednisolona, para ser activa. Esta se metaboliza predominantemente en el hígado, un 70 % por glucuronidación y alrededor del 30% por sulfatación.
 - Inductores enzimáticos: el efecto de los corticosteroides puede reducirse si se administran simultáneamente carbamazepina, rifampicina, fenitoína o barbitúricos.
 - Inhibidores enzimáticos: el efecto de los corticosteroides puede verse aumentado con la administración de inhibidores enzimáticos como eritromicina o ketoconazol.
 - Estrógenos: el empleo concomitante de estrógenos puede alterar el metabolismo de los corticosteroides, incluida la metilprednisolona. Las necesidades de corticosteroides pueden reducirse en pacientes que toman estrógenos (por ejemplo, anticonceptivos).

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga, debilidad muscular	No conducir o manejar maquinaria Hacer ejercicio suave
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Neutropenia	Medidas higiénicas Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Trombocitopenia	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor
Neuropatía, temblores, hormigueo	Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías Consultar al médico
Cefalea, dolor muscular	Tomar algún analgésico
Hipotensión	Control de la tensión arterial Consultar al médico
Erupción cutánea, sequedad de piel	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada Usar champús y jabones suaves, y crema hidratante
Edema	Elevar las piernas si está descansando Evitar ropa ajustada

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco (melfalán):
 - Mantener los comprimidos en su envase original, en nevera entre 2 y 8°C, protegidos de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación
- ▶ Alergias: Bortezomib está contraindicado en caso de alergia al boro o al manitol.
- ▶ Prednisona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos. Preguntar activamente sobre toma de plantas y suplementos. Tener en cuenta que:
 - Evitar el té verde (puede afectar a la eficacia de bortezomib).
 - Evitar suplementos de vitamina C. Si no es posible evitar, no se recomienda superar dosis de 500 mg y se debe separar la toma al menos 12 horas de la administración de bortezomib.
- ▶ En pacientes que tomen medicación que provoque hipotensión, advertir que se controlen la tensión arterial de manera más frecuente, al menos al principio del tratamiento.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Melfalán puede tener efectos nocivos sobre la fertilidad y esto debe discutirse con todas las pacientes en edad reproductiva antes de comenzar el tratamiento. Se ha notificado supresión testicular reversible e irreversible después de la administración. Puede causar daño fetal; evitar su uso durante el embarazo.

ADHERENCIA

PARA BORTEZOMIB

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

PARA MELFALÁN Y PREDNISONA

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por paciente de cómo debe tomar la medicación).
- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de bortezomib [consultado enero 2020]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_en.pdf
- ▶ Ficha técnica de melfalán [consultado enero 2020]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-productinformation_en.pdf
- ▶ Cancer care Ontario: <https://www.cancercareontario.ca/en>
- ▶ BC cancer: <http://www.bccancer.bc.ca/>
- ▶ UpToDate: <https://www.uptodate.com/>
- ▶ eVIQ: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>
- ▶ Micromedex <https://www.micromedexsolutions.com>
- ▶ Lexicomp <https://online.lexi.com>

PROTOCOLO

LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (Rd o Ld)

INDICACIONES

- ▶ Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- ▶ Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

ESQUEMA

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclo 28 días			
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^a	1, 8, 15 y 22	Oral

^a Pacientes >75 años: 20 mg/día

El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que hayan recibido al menos un tratamiento previo.

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclo 28 días			
Lenalidomida	25 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^b	1-4,9-12, 17-20 (ciclos 1-4) 1-4 (ciclo 5 y posteriores)	Oral

^b En la ficha técnica, en esta indicación, no se emite una recomendación de reducción de dosis en pacientes de edad avanzada pero se podría considerar reducir a 20 mg/día.

El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral, especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal, puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol.
- ▶ Potencial emetógeno mínimo-bajo: no se recomienda administración de antiemesis de forma rutinaria. Si el paciente presenta náuseas/vómitos, considerar el uso de un régimen de profilaxis antiemética bajo.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Considerar profilaxis antiviral para virus Herpes simple o virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	Lenalidomida	Dexametasona
>75 años	Sin cambios ^c	20 mg/día ^d

^c La incidencia de eventos adversos es significativamente superior en pacientes >65 años, esto puede estar relacionado con la insuficiencia renal (ver recomendaciones de ajuste por función renal).

^d En la indicación de pacientes sin tratamiento previo que no son candidatos a trasplante. En pacientes que han recibido tratamiento previo se puede considerar reducir la dosis.

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Lenalidomida	Dexametasona
30-49	10 mg/día ^e	Sin cambios
<30 (sin hemodiálisis)	15 mg/48h	Sin cambios
<30 (con hemodiálisis)	5 mg/día (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios

^e La dosis se podría escalar a 15 mg/día después de 2 ciclos si el paciente no está respondiendo al tratamiento y lo está tolerando bien.

Función hepática:

- No existen recomendaciones de dosis específicas en pacientes con insuficiencia hepática. En caso de resultados de pruebas de función hepática anormales, se debe interrumpir el tratamiento y una vez recuperados los valores se puede considerar el tratamiento a un nivel de dosis inferior.

Hemograma:

- Primera línea: si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1,0 \times 10^9/L$ y/o si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/L$, no se debe iniciar el tratamiento.
- Segunda línea o posterior: si el RAN $<1,0 \times 10^9/L$ y/o si el recuento de plaquetas es $<50 \times 10^9/L$, o si este último es $<30 \times 10^9/L$ debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, no se debe iniciar el tratamiento.
- Si se inicia el tratamiento, los ajustes de dosis son los siguientes:

	Lenalidomida	Dexametasona
Primera línea		
Trombocitopenia ($<25 \times 10^9/L$)	Interrumpir el tratamiento y, si recuperación $\geq 50 \times 10^9/L$, reanudar con un nivel de dosis inferior	Sin cambios
Neutropenia (RAN $<0,5 \times 10^9/L$)	Interrumpir el tratamiento hasta RAN $\geq 1 \times 10^9/L$, reanudar a la misma dosis (si solo neutropenia) o, si vuelve a $\geq 0,5 \times 10^9/L$, reducir un nivel de dosis (si otra toxicidad o veces subsiguientes) ^f	Sin cambios
Segunda línea o posterior		
Trombocitopenia ($<30 \times 10^9/L$)	Interrumpir el tratamiento y, si recuperación $\geq 30 \times 10^9/L$, reanudar con un nivel de dosis inferior	Sin cambios
Neutropenia (RAN $<0,5 \times 10^9/L$)	Interrumpir el tratamiento hasta RAN $\geq 0,5 \times 10^9/L$, reanudar a la misma dosis (si solo neutropenia) o, si vuelve a $\geq 0,5 \times 10^9/L$, reducir un nivel de dosis (si otra toxicidad o veces subsiguientes) ^e	Sin cambios

^f A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

- Pueden ser necesarias reducciones de dosis durante el tratamiento por reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

► Forma de administración:

- Lenalidomida: se administra por vía oral.
 - Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
 - Tomar con o sin alimentos, siempre de la misma forma.
 - Tomar preferentemente por la noche.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar la dosis).
- Dexametasona: se administra por vía oral.
 - Tomar con alimentos.
 - Tomar preferentemente por la mañana.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ Lenalidomida:
 - Se metaboliza probablemente por hidrólisis no enzimática. Es sustrato de la glicoproteína-P (Gp-P)/ABCB1 (menor).
 - Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Utilizar con precaución y monitorizar los niveles de digoxina.
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y dexametasona.

EFFECTOS ADVERSOS

Inicio	Efecto adverso	Recomendaciones
INMEDIATO (horas-días)	Alteraciones en el gusto y el olfato	Medidas higiénico-dietéticas Si nota sabor metálico, utilice cubiertos de plástico y caramelos de sabores fuertes (menta o chocolate).
	Síndrome pseudo-gripal	Tomar algún analgésico Descansar Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
TEMPRANO (días-semanas)	Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: - Profilaxis antitrombótica. - Evitar fármacos que aumenten el riesgo. - Mantenerse activo. - Beber mucho líquido. - Evitar la ropa ajustada. No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo.
	Diarrea	Medidas higiénico-dietéticas (no ingerir alimentos con edulcorantes artificiales, café o alcohol, hacer comidas frecuentes pero de pequeña cantidad), hidratación En caso necesario usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
	Erupción cutánea	No utilizar agua muy caliente en la ducha y usar jabones suaves (jabón de avena) así como crema hidratante y emoliente No usar ropa ajustada Evitar la exposición solar
	Síndrome Stevens-Johnson (SJS)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de aparición de signos o síntomas
	Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	Medidas higiénicas Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
	Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	Si aparece algún signo de sangrado (moratón inusual o sangrado mayor) o acudir inmediatamente al hospital
	Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas (comer alimentos ricos en fibra, estar activo haciendo ejercicio), hidratación En caso necesario, usar antidiarreicos o laxantes
	Fatiga	Hacer ejercicio suave Descansar y pedir ayuda con las tareas diarias Comer e hidratarse No conducir o manejar maquinaria
	Artralgia y mialgia	Tomar analgésicos (paracetamol) Descansar con frecuencia e intentar realizar ejercicio ligero
	Edema	Elevar las piernas si está descansando Evitar ropa ajustada

Inicio	Efecto adverso	Recomendaciones
TARDÍO (semanas-meses)	Anemia	Descansar y dormir lo suficiente. Acostarse y levantarse de forma gradual. Hacer ejercicio con moderación. Comer alimentos variados y ricos en fibra
	Hipotiroidismo	Seguimiento por médico especialista
	Calambres musculares	Tomar analgésicos (paracetamol) Descansar con frecuencia e intentar realizar ejercicio ligero
	Diarrea	Medidas higiénico-dietéticas (no ingerir alimentos con edulcorantes artificiales, café o alcohol, hacer comidas frecuentes pero de pequeña cantidad), hidratación En caso necesario usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco (lenalidomida):
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar el circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Dexametasona: importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Plan de gestión de riesgos:
 - Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando lenalidomida, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.
 - Necesidad de test de embarazo negativo en las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento. Posteriormente, se deberá realizar un test de embarazo cada 4 semanas.
 - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento.
 - La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con lenalidomida.

ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por paciente de cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- ▶ Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de lenalidomida [consultado diciembre 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07391002/FT_07391002.pdf
- ▶ Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2020; 38:2782-2797.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Lenalidomide monograph [consultado diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Lenalidomide_monograph.pdf
- ▶ BC Cancer Protocol Summary for Treatment of Previously Untreated Multiple Myeloma and Not Eligible for Stem Cell Transplant Using Lenalidomide with Low-dose Dexamethasone [consultado diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/UMYLDF_Protocol.pdf
- ▶ BC Cancer Protocol Summary for Therapy of Relapsed Multiple Myeloma Using Lenalidomide with Dexamethasone [consultado diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/UMYLDREL_Protocol.pdf
- ▶ Cancer care Ontario. Lenalidomide Drug monograph. [consultado diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/43951>
- ▶ Cancer care Ontario. Lenalidomide-dexamethasone monograph. [consultado diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/regimens/46651>
- ▶ Lenalidomide: Drug information. UpToDate® 2020. Disponible a: <https://www.uptodate.com/>
- ▶ eVIQ. Multiple myeloma lenalidomide and dexamethasone oral. [consultado diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/547-lenalidomide-and-dexamethasone-oral#side-effects>

PROTOCOLO

LENALIDOMIDA + MELFALÁN + PREDNISONA (MPR)

INDICACIONES

- ▶ Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo que no son candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

ESQUEMA

El tratamiento combinado puede administrarse hasta el ciclo 9 o hasta que haya intolerancia, lo que ocurra primero, y después continúa con lenalidomida en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-9 (ciclo 28 días)			
Melfalán	0,18 mg/kg	1-4	Oral
Prednisona	2 mg/kg	1-4	Oral
Lenalidomida	10 mg/día	1-21	Oral
Ciclo >9 (ciclo 28 días)			
Lenalidomida	10 mg/día	1-21	Oral

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral, especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal, puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol.
- ▶ Potencial emetógeno bajo: no se recomienda administración de antiemesis de forma rutinaria. Si el paciente presenta náuseas/vómitos, considerar el uso de un régimen de profilaxis antiemética bajo.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Considerar profilaxis antiviral para virus Herpes simple o virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Peso
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias

- ▶ Test de embarazo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

- ▶ No existen recomendaciones específicas de ajuste de dosis según edad.

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Lenalidomida	Prednisona	Melfalán
30-49	10 mg/día ^a	Sin cambios	
<30 (sin hemodiálisis)	15 mg/48h	Sin cambios	
<30 (con hemodiálisis)	5 mg/día (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios	
15-59			Reducir dosis al 75%
<15			Reducir dosis al 50%
Hemodiálisis			Reducir dosis al 50%

^a Si está en la fase de lenalidomida en monoterapia, la dosis se podría escalar a 15 mg/día después de 2 ciclos si el paciente no está respondiendo al tratamiento y lo está tolerando bien.

Función hepática:

Bilirubina	AST	Lenalidomida	Prednisona	Melfalán
≤ 1 x LSN	> LSN	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
> 1 – 1,5 x LSN	Cualquiera	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
>1,5 x LSN	Cualquiera	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

LSN: límite superior de la normalidad

Hemograma:

- ▶ El tratamiento no se debe iniciar si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $<1,5 \times 10^9/L$ y/o el recuento de plaquetas es $<75 \times 10^9/L$

	Lenalidomida	Prednisona	Melfalán
Trombocitopenia ($<25-30 \times 10^9/L$)	Interrumpir el tratamiento y, si recuperación, reanudar con un nivel de dosis inferior	Sin cambios	
Neutropenia (RAN $<0,5 \times 10^9/L$)	Interrumpir el tratamiento hasta RAN $\geq 0,5$, reanudar a la misma dosis (si solo neutropenia) o reducir un nivel de dosis (si otra toxicidad o veces subsiguientes) ^b	Sin cambios	
Neutropenia $< 1,0 \times 10^9/L$ y/o plaquetas $<75 \times 10^9/L$		Sin cambios	Interrumpir el tratamiento y, si recuperación, reanudar con un nivel de dosis inferior

^b A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener el nivel de dosis de lenalidomida.

- ▶ Pueden ser necesarias reducciones de dosis durante el tratamiento por reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Forma de administración:
 - Melfalán: se administra por vía oral.
 - Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
 - Tomar con el estómago vacío, al menos 1 hora antes o 2 horas después de comer.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar la dosis).
 - Prednisona: se administra por vía oral.
 - Tomar con alimentos.
 - Tomar preferentemente por la mañana.
 - Lenalidomida: se administra por vía oral.
 - Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
 - Tomar con o sin alimentos, siempre de la misma forma.
 - Tomar preferentemente por la noche.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar la dosis).

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ Lenalidomida:
 - Se metaboliza probablemente por hidrólisis no enzimática. Es sustrato de la glicoproteína-P (Gp-P)/ABCB1 (menor).
 - Aumenta la concentración plasmática de digoxina. Utilizar con precaución y monitorizar los niveles de digoxina.
- ▶ El uso concomitante de prednisona con inductores o inhibidores del CYP3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen nefrotoxicidad, toxicidad pulmonar y toxicidad hematológica.
- ▶ Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con lenalidomida y prednisona.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Fatiga, debilidad muscular	No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave.
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	Medidas higiénicas. Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital.
Cefalea, dolor muscular	Tomar algún analgésico.
Erupción cutánea, sequedad de piel	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada. Usar champús, jabones suaves, y crema hidratante.
Edema	Elevar las piernas si está descansando. Evitar ropa ajustada.
Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor.
Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: - Profilaxis antitrombótica. - Evitar fármacos que aumenten el riesgo. - Mantenerse activo. - Beber mucho líquido. - Evitar la ropa ajustada. No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo.

Efecto adverso	Recomendaciones
Mucositis	Higiene dental rigurosa después de las comidas. Utilizar un cepillo de dientes suave. Mantener los labios hidratados. Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Náuseas y vómitos	Medidas higiénicas. Beber con frecuencia. Utilizar ropa cómoda y suelta. Comer despacio, masticar bien los alimentos. Comer cantidades pequeñas de alimentos ligeros, repartidos en ≥ 5 veces/día. Evitar fritos y comidas con sabores fuertes o muy calientes. Reducir el consumo de café, té y bebidas con gas.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco (lenalidomida, melfalán):
 - Lenalidomida: mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Melfalán: mantener los comprimidos en su envase original, el envase debe guardarse en la nevera (2-8°C).
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar el circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Prednisona: importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Plan de gestión de riesgos (lenalidomida):
 - Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando lenalidomida, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.
 - Necesidad de test de embarazo negativo en las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento. Posteriormente, se deberá realizar un test de embarazo cada 4 semanas.
 - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento.
 - La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con lenalidomida.

ADHERENCIA

- ▶ Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por paciente de cómo debe tomar la medicación).
- ▶ Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).

- ▶ Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- ▶ Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de lenalidomida [consultado diciembre 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07391002/FT_07391002.pdf
- ▶ Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2020; 38:2782-2797.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Lenalidomide monograph [consultado diciembre 2020]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Lenalidomide_monograph.pdf
- ▶ Lenalidomide, melphalan: Drug information. UpToDate® 2020. Disponible a: <https://www.uptodate.com/>
- ▶ eVIQ. Multiple myeloma MPT (melphalan prednisolone thalidomide) oral. [consultado diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/61-multiple-myeloma-mpt-melphalan-prednisolone-th#dose-modifications>

PROTOCOLO

CARFIZOMIB + LENALIDOMIDA + DEXAMETASONA (KRd)

INDICACIÓN:

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo

ESQUEMA

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1 (ciclo 28 días)			
Carfilzomib	20mg/m ^{2a} 27mg/m ^{2b}	1,2 8,9,15,16	Intravenosa
Lenalidomida	25mg/día	1-21	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^{c,d}	1,8,15,22	Oral/parenteral
Ciclo 2-12 (ciclo 28 días)			
Carfilzomib	27 mg/m ^{2b}	1,2,8,9,15,16	Parenteral
Lenalidomida	25mg/día	1-21	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^{c,d}	1,8,15,22	Oral/parenteral
Ciclo 13-18 (ciclo 28 días)			
Carfilzomib	27mg/m ^{2b}	1,2,15,16	Parenteral
Lenalidomida	25mg/día	1-21	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^{c,d}	1,8,15,22	Oral/parenteral

^a Dosis máxima 44 mg en el ciclo 1

^b Dosis máxima 60 mg del ciclo 2 al 18

^c Pacientes >75 años: 20 mg/día

^d Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib

- ▶ Los pacientes con una superficie corporal > 2,2m² deben recibir una dosis de carfilzomib basada en una superficie corporal de 2,2 m²

El tratamiento combinado con carfilzomib durante más de 18 ciclos se debe basar en la evaluación individual del balance beneficio/riesgo, puesto que los datos de la tolerabilidad y la toxicidad de carfilzomib durante más de 18 ciclos son limitados. La lenalidomida y dexametasona se pueden continuar hasta progresión o toxicidad inaceptable.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencia emetógena baja
- ▶ Se debe realizar una hidratación adecuada antes de cada dosis de carfilzomib, particularmente durante el primer ciclo. Las recomendaciones específicas antes y después de la hidratación deben ajustarse de acuerdo con la evaluación del médico, de la lisis tumoral y los riesgos de sobrecarga de volumen / insuficiencia cardíaca.
- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de alopurinol.

- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenefovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2
- ▶ Suplementos de calcio y vitamina D si paciente recibe tratamiento con ácido zoledrónico

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: Peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Hemograma
- ▶ Bioquímica con glucemia, proteínas y electrolitos
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Nivel de dosis

Nivel de dosis	Carfilzomib	Lenalidomida	Dexametasona
0	27 mg/m ²	25 mg/día	40 mg/día
-1	20 mg/m ²	15 mg/día	20 mg/día
-2	15 mg/m ²	10 mg/día	12 mg/día
-3	Suspender si se indica una reducción adicional	5 mg/día	Suspender si se indica una reducción adicional

Edad:

Edad	Carfilzomib	Lenalidomida	Dexametasona
>75 años	Sin cambios	Sin cambios	20 mg/día

Peso en cada ciclo:

Variación en peso	Carfilzomib	Lenalidomida	Dexametasona
>20%	Recalcular dosis	Sin cambios	Sin cambios

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Carfilzomib	Lenalidomida	Dexametasona
30-60	Sin cambios	10mg/día ^a	Sin cambios
29-15 (sin hemodiálisis)	Sin cambios	15mg/ 48h	Sin cambios
29-15 (con hemodiálisis)	Sin cambios	5 mg/día (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios
< 15 ml/min (o disminución del aclaramiento de creatinina al ≤ 50% del nivel inicial) (con o sin diálisis)	Suspender. Reanudar a un nivel de dosis ^b Pacientes con diálisis (día diálisis: dosis tras diálisis).	5 mg/día (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios

^a La dosis se podría escalar a 15 mg/día después de 2 ciclos si el paciente no está respondiendo al tratamiento y lo está tolerando bien. Se podría considerar escalar a 25mg si el paciente continúa tolerando el fármaco.

^b Reanudar cuando se haya recuperado la función renal dentro de un 25% del valor inicial.

Función hepática:

	Carfilzomib	Lenalidomida	Dexametasona
Leve (bilirrubina > 1 - <1.5 x LSN o AST > LSN) o Moderada (bilirrubina > 1.5 - <3 x LSN)	Reducir dosis un 25%	Sin cambios	Sin cambios
		Sin datos	
Severa (bilirrubina > 3 x LSN)	Sin datos	Sin datos	Sin cambios

Hemograma:

	Carfilzomib	Lenalidomida	Dexametasona
Neutropenia ^a ($< 0,5 \times 10^9/l$) o/y fiebre ^b	Interrumpir el tratamiento y si recuperación continuar con el mismo nivel dosis. Si disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/l$ y plaquetas ($< 10 \times 10^9/l$), seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar carfilzomib ($20\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 15 \text{mg}/\text{m}^2$).	Interrumpir el tratamiento y si recuperación reanudar con un nivel de dosis inferior ($15 \text{mg} \rightarrow 10 \text{mg} \rightarrow 5\text{mg}$). Nunca dosis inferiores a 5mg.	Sin cambios
Trombocitopenia ($< 10 \times 10^9/l$ o signos de hemorragia con trombocitopenia)	Interrumpir el tratamiento y si recuperación continuar con el mismo nivel dosis. Si disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9/l$ y plaquetas ($< 10 \times 10^9/l$), seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar carfilzomib ($20\text{mg}/\text{m}^2 \rightarrow 15 \text{mg}/\text{m}^2$).	Interrumpir el tratamiento y si recuperación reanudar con un nivel de dosis inferior ($15 \text{mg} \rightarrow 10 \text{mg} \rightarrow 5 \text{mg}$). Nunca dosis inferiores a 5mg.	Sin cambios

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener el nivel de dosis.

^b Una temperatura oral $> 38,5^\circ\text{C}$ o dos lecturas consecutivas de $> 38,0^\circ\text{C}$ durante 2 horas

- Pueden ser necesarias reducciones de dosis durante el tratamiento por reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

Forma de administración:

- Carfilzomib:
 - Hidratación:
 - Ciclo 1:
 - Hidratación oral 30 mL/kg/día durante 48 horas antes del día 1.
 - Hidratación intravenosa 250-500mL antes de cada dosis. Si fuera necesario se puede administrar entre 250- 500mL adicionales después de carfilzomib.
 - Ciclos posteriores se debe continuar la hidratación oral y/o intravenosa, según sea necesario.
 - Se administra vía intravenosa como perfusión durante 10 minutos en 50-100mL SG5%.
 - Estabilidad:
 - Ficha técnica: soluciones reconstituidas en el vial o la dilución en SG5% 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C) o durante 4 horas a 25°C . El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder las 24 horas

- Stabilis: soluciones reconstituidas en el vial o la dilución en SG5% 28 días en nevera (entre 2°C y 8°C) o durante 4 horas a 25°C. El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder los 28 días en nevera.
- ▶ Lenalidomida: se administra por vía oral.
 - Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
 - Tomar con o sin alimentos, siempre de la misma forma.
 - Tomar preferentemente por la noche.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar la dosis).
- ▶ Dexametasona: se administra por vía oral o intravenosa.
 - Administrar entre 30 minutos y 4 horas antes de carfilzomib.
 - Tomar con alimentos.
 - Tomar preferentemente por la mañana.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran con:
 - Medicamentos que son inhibidores CYP3A4/5 y sustrato CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6, como anticonceptivos orales.
 - Sustratos de la glicoproteína P (es decir, verapamilo, digoxina, morfina, ondansetrón) y monitorizar los niveles de digoxina cuando se administra con carfilzomib
- ▶ Lenalidomida puede aumentar la concentración de digoxina. Se debe tener precaución y controlar los niveles de digoxina.
- ▶ La lenalidomida aumenta el riesgo de eventos tromboembólicos y tendría un efecto aditivo si se administra juntamente con otros agentes tromboembólicos.
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Precaución cuando se utilizan de forma concomitante fármacos que pueden producir hipopotasemia.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Reacción hipersensibilidad	La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Dificultad respiratoria, dolor al pecho	Acudir a urgencias
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Hipertensión	Control de la tensión arterial. Consultar al médico.
Disgeusia	Beber abundante agua (2-3 litros al día). Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. Comer los alimentos fríos o templados
Neutropenia	Medidas higiénicas Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Trombocitopenia	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Fatiga, debilidad muscular	No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave.
Erupción cutánea, sequedad de piel	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada. Usar champús y jabones suaves, y crema hidratante.
Edema	Elevar las piernas si está descansando. Evitar ropa ajustada.
Cefalea, dolor muscular	Tomar algún analgésico.
Neuropatía, temblores, hormigueo	Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías Consultar al médico
Alteración función renal y/o hepática	Seguimiento analítico estrecho
Hipopotasemia	Seguimiento analítico Comer alimentos ricos en potasio Suplementos de potasio
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	Acudir inmediatamente al hospital en caso de convulsiones, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera, alteración de la conciencia u otras alteraciones visuales y neurológicas, junto con hipertensión.
Trombosis / embolia venosa	Acudir inmediatamente al hospital en caso de respiración entrecortada, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas
Cualquier otro síntoma: palpitaciones, sudoración, aumento de peso, memoria deficiente, glándula tiroides agrandada.	Consultar con su médico o farmacéutico

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco (lenalidomida):
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación
- ▶ Lenalidomida: tomar por la noche debido a la somnolencia/mareos que produce y tener precaución al conducir o manejar maquinaria peligrosa.
- ▶ Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
 - Evitar zumo de pomelo
- ▶ Preguntar activamente sobre alergias
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Plan de gestión de riesgo:
 - Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando lenalidomida, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.
 - Necesidad de test de embarazo negativo en las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento. Posteriormente, se deberá realizar un test de embarazo cada 4 semanas.
 - Medidas anticonceptivas con lenalidomida: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento.
 - La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con lenalidomida.
 - Medidas anticonceptivas con carfilzomib: las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos. Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales.

ADHERENCIA

Para carfilzomib

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

Para lenalidomida y dexametasona

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).
- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte
- adicional (ej. calendario de administración).

- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente. Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de carfilzomib [consultado enero 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_en.pdf
- ▶ Ficha técnica de lenalidomida [consultado enero 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revlimid-epar-productinformation_en.pdf
- ▶ Cancer care Ontario: <https://www.cancercareontario.ca/en>
- ▶ BC cancer: <http://www.bccancer.bc.ca/>
- ▶ UpToDate: <https://www.uptodate.com/>
- ▶ eVIQ: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>
- ▶ Micromedex <https://www.micromedexsolutions.com>
- ▶ Lexicomp <https://online.lexi.com>
- ▶ Stabilis www.stabilis.org

PROTOCOLO

CARFIZOMIB + DEXAMETASONA (Kd)

INDICACIÓN

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo

ESQUEMA

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1 (ciclo 28 días)			
Carfilzomib	20 mg/m ^{2a} 56 mg/m ^{2b}	1,2 8,9,15,16	Intravenosa
Dexametasona	20 mg/día ^{c,d}	1, 2, 8, 9, 15,16, 22,23	Oral/parenteral
Ciclo 2 y posteriores (ciclo 28 días)			
Carfilzomib	56 mg/m ^{2b}	1,2,8,9,15,16	Parenteral
Dexametasona	20 mg/día ^{c,d}	1, 2, 8, 9, 15,16, 22,23	Oral/parenteral

^a dosis máxima 44 mg en el ciclo 1

^b dosis máxima 123 mg del ciclo 2 y posteriores

^c Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

^d Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib

Los pacientes con una superficie corporal > 2,2m² deben recibir una dosis de carfilzomib basada en una superficie corporal de 2,2 m²

El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

OTROS ESQUEMAS TERAPÉUTICOS FUERA FICHA TECNICA

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1 (ciclo 28 días)			
Carfilzomib	20 mg/m ^{2a} 70 mg/m ^{2b}	1 8,15	Intravenosa
Dexametasona	40 mg/día ^{c,d}	1,8,15,22	Oral/parenteral
Ciclo 2-9 (ciclo 28 días)			
Carfilzomib	70 mg/m ^{2b}	1,8,15	Parenteral
Dexametasona	40 mg/día ^{c,d}	1,8,15,22	Oral/parenteral
Ciclo 10 y posteriores (ciclo 28 días)			
Carfilzomib	70 mg/m ^{2b}	1,8,15	Parenteral
Dexametasona	40 mg/día ^{c,d}	1,8,15	Oral/parenteral

^a Dosis máxima 44 mg en el ciclo 1

^b Dosis máxima 154 mg

^c Pacientes >75 años: 20 mg/día. Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

^d Se debe administrar dexametasona entre 30 minutos y 4 horas antes que carfilzomib

Los pacientes con una superficie corporal > 2,2m² deben recibir una dosis de carfilzomib basada en una superficie corporal de 2,2 m²

El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencia emetógena baja
- ▶ Se debe realizar una hidratación adecuada antes de cada dosis de carfilzomib, particularmente durante el primer ciclo. Las recomendaciones específicas antes y después de la hidratación deben ajustarse de acuerdo con la evaluación del médico, de la lisis tumoral y los riesgos de sobrecarga de volumen / insuficiencia cardíaca.
- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de alopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenefovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Suplementos de calcio y vitamina D si paciente recibe tratamiento con ácido zoledrónico.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: Peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Hemograma
- ▶ Bioquímica con glucemia, proteínas y electrolitos
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Nivel de dosis:

Nivel de dosis	Carfilzomib	Dexametasona
0	56 mg/m ²	40 mg/día
-1	45 mg/m ²	20 mg/día
-2	36 mg/m ²	12 mg/día
-3	27 mg/m ^{2a}	Suspender si se indica una reducción adicional

^a Si los síntomas no desaparecen, suspender el tratamiento con carfilzomib

Edad:

Edad	Carfilzomib	Dexametasona
>75 años	Sin cambios	20 mg/día

Peso en cada ciclo:

Variación en peso	Carfilzomib	Dexametasona
>20%	Recalcular dosis	Sin cambios

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Carfilzomib	Dexametasona
< 15 ml/min (o disminución del aclaramiento de creatinina a ≤ 50% del nivel inicial o creatinina sérica ≥ 2 valor inicial) (con o sin diálisis)	Suspender. Reanudar a un nivel de dosis inferior ^a Pacientes con diálisis (día diálisis: dosis tras diálisis).	Sin cambios

^a Reanudar cuando se haya recuperado la función renal dentro de un 25% del valor inicial.

Función hepática:

	Carfilzomib	Dexametasona
≥ Grado 3 (elevación AST, ALT o bilirrubina)	Interrumpir el tratamiento, hasta recuperación valor basal. Suspender fármacos hepatotóxicos y reanudar la dosis de carfilzomib con un nivel de dosis inferior. Si la hepatotoxicidad se debe a carfilzomib, suspender el tratamiento.	Sin cambios

Hemograma:

	Carfilzomib	Dexametasona
Neutropenia ^a ($< 0,5 \times 10^9/l$) o/y fiebre ^b	Interrumpir el tratamiento y si recuperación continuar con el mismo nivel dosis. Si disminuciones posteriores a $< 0,5 \times 10^9$ seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar carfilzomib ($56\text{mg/m}^2 \rightarrow 45 \text{mg/m}^2$).	Sin cambios
Trombocitopenia ($< 10 \times 10^9/l$ o signos de hemorragia con trombocitopenia)	Interrumpir el tratamiento y si recuperación continuar con el mismo nivel dosis. Si disminuciones posteriores $< 10 \times 10^9/l$, seguir las mismas recomendaciones señaladas anteriormente y considerar 1 reducción del nivel de la dosis al reiniciar carfilzomib ($56\text{mg/m}^2 \rightarrow 45 \text{mg/m}^2$).	Sin cambios

^a A criterio del médico, si la neutropenia es la única toxicidad a cualquier nivel de dosis, añadir factor estimulante de colonias de granulocitos y mantener el nivel de dosis.

^b Una temperatura oral $> 38,5^\circ\text{C}$ o dos lecturas consecutivas de $> 38,0^\circ\text{C}$ durante 2 horas

Pueden ser necesarias reducciones de dosis durante el tratamiento por otras reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

Forma de administración:

► Carfilzomib:

■ Hidratación:

- Ciclo 1:
 - Hidratación oral 30 mL/kg/día durante 48 horas antes del día 1.
 - Hidratación intravenosa 250-500mL antes de cada dosis. Si fuera necesario se puede administrar entre 250- 500mL adicionales después de carfilzomib.
- Ciclos posteriores se debe continuar la hidratación oral y/o intravenosa, según sea necesario.
- Se administra vía intravenosa como perfusión durante 10 minutos en 50-100mL SG5%.
- Estabilidad:
 - Ficha técnica: soluciones reconstituidas en el vial o la dilución en SG5% 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C) o durante 4 horas a 25°C . El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder las 24 horas
 - Stabilis: soluciones reconstituidas en el vial o la dilución en SG5% 28 días en nevera (entre 2°C y 8°C) o durante 4 horas a 25°C . El tiempo transcurrido desde la reconstitución hasta la administración no debe exceder los 28 días en nevera.

- ▶ Dexametasona: se administra por vía oral o intravenosa.
 - Administrar entre 30 minutos y 4 horas antes de carfilzomib.
 - Tomar con alimentos.
 - Tomar preferentemente por la mañana.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran con:
 - Medicamentos que son inhibidores CYP3A4/5 y sustrato CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 y 2B6, como anticonceptivos orales.
 - Sustratos de la glicoproteína P (es decir, verapamilo, digoxina, morfina, ondansetrón) y monitorizar los niveles de digoxina cuando se administra con carfilzomib
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis
- ▶ Precaución cuando se utilizan de forma concomitante fármacos que pueden producir hipopotasémia.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Reacción hipersensibilidad	La mayoría de estas reacciones no requieren modificar el tratamiento. En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Dificultad respiratoria, dolor al pecho	Acudir a urgencias
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Hipertensión	Control de la tensión arterial. Consultar al médico.
Disgeusia	Beber abundante agua (2-3 litros al día). Probar distintos alimentos hasta encontrar los que provoquen menos molestias. Comer los alimentos fríos o templados
Neutropenia	Medidas higiénicas Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Trombocitopenia	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Fatiga, debilidad muscular	No conducir o manejar maquinaria Hacer ejercicio suave.

Efecto adverso	Recomendaciones
Erupción cutánea, sequedad de piel	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada Usar champús y jabones suaves, y crema hidratante.
Edema	Elevar las piernas si está descansando. Evitar ropa ajustada.
Cefalea, dolor muscular	Tomar algún analgésico.
Neuropatía, temblores, hormigueo	Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías. Consultar al médico
Alteración función renal y/o hepática	Seguimiento analítico estrecho
Hipopotasemia	Seguimiento analítico Comer alimentos ricos en potasio Suplementos de potasio
Síndrome de encefalopatía posterior reversible	Acudir inmediatamente al hospital en caso de convulsiones, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera, alteración de la conciencia u otras alteraciones visuales y neurológicas, junto con hipertensión.
Trombosis / embolia venosa	Acudir inmediatamente al hospital en caso de respiración entrecortada, dolor en el pecho, hinchazón de brazos o piernas
Cualquier otro síntoma: palpitaciones, sudoración, aumento de peso, memoria deficiente.	Consultar con su médico o farmacéutico

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Explicar el esquema de tratamiento.
- Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación
- Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- Preguntar activamente sobre alergias
- En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 1 mes tras finalizar el tratamiento. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 3 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos. Carfilzomib puede reducir la eficacia de anticonceptivos orales

ADHERENCIA

Para carfilzomib

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

Para dexametasona

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).

- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente. Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de carfilzomib [consultado enero 2020]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyprolis-epar-product-information_en.pdf
- ▶ Cancer care Ontario: <https://www.cancercareontario.ca/en>
- ▶ BC cancer: <http://www.bccancer.bc.ca/>
- ▶ UpToDate: <https://www.uptodate.com/>
- ▶ eVIQ: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>
- ▶ Micromedex <https://www.micromedexsolutions.com>
- ▶ Lexicomp <https://online.lexi.com>
- ▶ Stabilis www.stabilis.org

PROTOCOLO

BORTEZOMIB - DEXAMETAXONA (VD)

INDICACIÓN

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

ESQUEMA

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
8 ciclos ^(a) (cada 21 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11 ^(b)	Subcutánea, intravenosa (bolo) ^(c)
Dexametasona ^(d)	20 mg/día	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	Oral/intravenosa

^a Si tras 4 ciclos se alcanza respuesta o enfermedad estable se puede continuar hasta un máximo de 8 ciclos.

^b Al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

^c Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración)

^d Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de alopurinol.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis del virus de la hepatitis B en pacientes portadores (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Potencial emetógeno mínimo.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca

- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Peso:

Variación de peso	Bortezomib	Dexametasona
> 10%	Recalcular dosis	Sin cambios

Función renal:

Insuficiencia renal	Bortezomib	Dexametasona
Leve-moderada-grave	Sin cambios (Usar con precaución en caso de insuficiencia renal grave) En caso de diálisis, administrar después de la diálisis	Sin cambios

Función hepática:

Bilirrubina	AST	Bortezomib	Dexametasona
≤ 1,5 LSN	Cualquier valor	Sin cambios	Sin cambios
> 1,5 LSN	Cualquier valor	0,7 mg/m ² Sigüientes ciclos: considerar aumentar a 1 mg/m ² o reducir a 0,5 mg/m ² según tolerancia	Sin cambios

LSN: límite superior normal; AST: aspartato aminotransferasa

Hemograma:

Neutropenia	Bortezomib	Dexametasona
Neutrófilos	< 0,5 x 10 ⁹ /L: Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de 1,3 mg/m ² reducir a 1 mg/m ² ; dosis de 1 mg/m ² reducir a 0,7 mg/m ²)	Sin cambios

¹ Considerar el uso de filgrastim si está clínicamente indicado

Trombocitopenia	Bortezomib	Dexametasona
Plaquetas	< 25 x 10 ⁹ /L: Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de 1,3 mg/m ² reducir a 1 mg/m ² ; dosis de 1 mg/m ² reducir a 0,7 mg/m ²)	Sin cambios

Neuropatía periférica:

Los pacientes con neuropatía grave preexistente deberían ser tratados después de una valoración adecuada del riesgo-beneficio del tratamiento.

Neuropatía periférica	Bortezomib ^(a)	Dexametasona
GRADO 1	Sin cambios	Sin cambios
GRADO 1 CON DOLOR O GRADO 2	Reducir a 1 mg/m ² bisemanal o 1,3 mg/m ² semanal	Sin cambios
GRADO 2 CON DOLOR O GRADO 3	Interrumpir hasta resolución de los síntomas. Reiniciar cuando se resuelva a 0,7 mg/m ² semanal.	Sin cambios
GRADO 4	Suspender	Sin cambios

^a Se debe monitorizar la tensión arterial (en posición acostada y de pie) los días que se administre bortezomib a cualquier paciente que desarrolle signos/síntomas de neuropatía sensitivo-motora.

Pueden ser necesarios ajustes de dosis durante el tratamiento por otras reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Bortezomib:
 - Se administra por vía subcutánea.
 - En caso de que existan problemas para la administración subcutánea, también se puede administrar por vía intravenosa en bolo, aunque se prefiere la vía subcutánea debido a un menor riesgo de neuropatía. Se debe tener en cuenta que en este caso la reconstitución y la concentración del medicamento es diferente.
- ▶ Dexametasona:
 - Se administra por vía oral o intravenosa.
 - Tomar preferentemente por la mañana.
 - Tomar con alimentos.

MEDICACIÓN

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ No se recomienda el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP 3A4 debido a la posible reducción de la eficacia del bortezomib.
- ▶ Se debe monitorizar estrechamente la aparición de posibles toxicidades de bortezomib durante el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4.
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Evitar el té verde o las preparaciones que contengan té verde durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Evitar el zumo de pomelo y la suplementación con vitamina C durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen neuropatía, hipoglicemia e hipotensión.

EFFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos	Recomendaciones
Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de fiebre (>38° C), escalofríos. Medidas higiénicas.
Neuropatía periférica	Precaución si manipula cosas que estén muy calientes o muy frías. Consultar al médico.
Hipotensión postural	Acostarse y levantarse de forma gradual. Beba suficientes líquidos, especialmente cuando haga calor. Evite el consumo de alcohol. Acudir al hospital en caso de aturdimiento o lipotimia.
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos. Monitorizar electrolitos.
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Exacerbación o desarrollo de fallo cardíaco	Monitorizar en pacientes con factores de riesgo o enfermedad preexistente En caso de dificultad respiratoria o dolor en el pecho, acudir a urgencias
Erupción cutánea	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada. Usar champús y jabones suaves. Usar crema hidratante.
Reacciones en el sitio de inyección	Comunique al médico si tiene enrojecimiento, inflamación o dolor en el lugar donde se administró la inyección.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Alergias: Bortezomib está contraindicado en caso de alergia al boro o al manitol. Preguntar activamente por alergias.
- ▶ Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos. Tener en cuenta que se debe:
 - Evitar el pomelo.
 - Evitar el té verde (puede afectar a la eficacia de bortezomib).
 - Evitar suplementos de vitamina C. Si no es posible evitar, no se recomienda superar dosis de 500 mg y se debe separar la toma al menos 12 horas de la administración de bortezomib.
- ▶ En pacientes que tomen medicación que provoque hipotensión, advertir que se controlen la tensión arterial de manera más frecuente, al menos al principio del tratamiento.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.

- ▶ Los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento con bortezomib.

ADHERENCIA

Para bortezomib:

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamiento.

Para dexametasona:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).
- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ British Columbia Cancer Agency. Bortezomib monograph [consultado Enero 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bortezomib_monograph.pdf.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Dexamethasone monograph [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Dexamethasone_monograph_1June2013_formatted.pdf
- ▶ Ficha técnica de Bortezomib [consultado Enero 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_es.pdf
- ▶ Constans Cots M, González Medina I, López Sánchez R, Marcos Pascua P, Parody Porras R, Ribera Santasusana JM, Tena Aniés J. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. 6ª edición. Barcelona. Ed: Dr. Ramon Salinas i Argente. 2014.
- ▶ St Luke's Cancer Alliance Chemotherapy Policies and Protocols. Bortezomib & Dexamethasone +/- Thalidomide [consultado Enero 2020]. Disponible en: <https://stlukescanceralliance.co.uk/wp-content/uploads/2018/02/Bortezomib-Dexamethasone-Thalidomide-V2-1.18.pdf>
- ▶ eVIQ: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>

PROTOCOLO

DARATUMUMAB + BORTEZOMIB + DEXAMETASONA (DVD)

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido como mínimo un tratamiento previo.

ESQUEMA

Esquema de tratamiento utilizando daratumumab en perfusión intravenosa

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-3 (ciclos 21 días)			
Daratumumab	16 mg/kg ^(a)	1, 8, 15	Intravenosa
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,4,8,11 ^(b)	Subcutánea
Dexametasona ^(c)	20 mg/día	1	Intravenosa ^(d)
Dexametasona ^(c)	20 mg/día	2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15	Oral
Metilprednisolona ^(e)	20 mg/día	16	Oral
Ciclos 4-8 (ciclos 21 días)			
Daratumumab	16 mg/kg	1	Intravenosa
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,4,8,11 ^(b)	Subcutánea
Dexametasona ^(c)	20 mg/día	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	Oral
Ciclo 9 y posteriores (ciclos 28 días)			
Daratumumab	16 mg/kg	1	Intravenosa
Dexametasona ^(c)	20 mg/día	1	Oral
Metilprednisolona ^(e)	20 mg/día	2	Oral

^a Posibilidad de dividir la dosis en 8 mg/kg (días 1 y 2)

^b Al menos 72h entre dos dosis consecutivas

^c Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente. Los días de infusión de daratumumab, administrar la dexametasona 1-3 horas antes de la infusión de daratumumab

^d Considerar dexametasona 20 mg vía oral el día 1 de los ciclos 2 y 3

^e Considerar omitir tras la cuarta administración en pacientes con bajo riesgo de reacción infusional, sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica ni asma. Se puede considerar otro corticoesteroide a dosis equivalentes

Esquema de tratamiento utilizando daratumumab por vía subcutánea

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-3 (ciclos 21 días)			
Daratumumab	1800 mg	1, 8, 15	Subcutánea
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,4,8,11 ^(a)	Subcutánea
Dexametasona ^(b)	20 mg/día	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15	Oral
Metilprednisolona ^(c)	20 mg/día	16	Oral
Ciclos 4-8 (ciclos 21 días)			
Daratumumab	1800 mg	1	Subcutánea
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1,4,8,11 ^(a)	Subcutánea
Dexametasona ^(b)	20 mg/día	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	Oral
Ciclo 9 y posteriores (ciclos 28 días)			
Daratumumab	1800 mg	1	Subcutánea
Dexametasona ^(b)	20 mg/día	1	Oral
Metilprednisolona ^(c)	20 mg/día	2	Oral

^a Al menos 72h entre dos dosis consecutivas

^b Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente. Los días de administración de daratumumab, administrar la dexametasona 1-3 horas antes

^c Si el paciente no presenta ninguna reacción relacionada con la infusión de importancia durante les 3 primeras administraciones, se puede suspender la administración de corticosteroides posteriores a la inyección. Se puede considerar otro corticoesteroide a dosis equivalentes

El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Otra pre-medicación y post-medicación necesaria para evitar reacciones relacionadas con la infusión (RRP) del daratumumab:

Pre-medicación (1-3 horas antes de daratumumab)	Post-medicación (día después de la administración de daratumumab)
Paracetamol 650 mg a 1000 mg vo	Si antecedentes de enfermedad pulmonar, considerar administrar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados al menos durante las 4 primeras perfusiones. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRP, estos medicamentos inhalados pueden interrumpirse a discreción del médico.
Difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente vo o iv.	
Algunos autores también recomiendan la administración de Montelukast 10 mg vo aunque no está recogido en la ficha técnica.	

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencial emetógeno mínimo-bajo (<30%)
- ▶ Considerar profilaxis de síndrome de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (allopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de allopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.

- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Suplementos de calcio y vitamina D si paciente recibe tratamiento con ácido zoledrónico.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Interacciones farmacológicas
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Serologías
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	Daratumumab	Bortezomib	Dexametasona
>75 años	Sin cambios	Sin cambios	20 mg/semana

Peso en cada ciclo:

Variación de peso	Daratumumab	Bortezomib	Dexametasona
>10%	Recalcular dosis	Recalcular dosis	Sin cambios

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Daratumumab	Bortezomib	Dexametasona
30-49	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
<30 (sin hemodiálisis)	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
<30 (con hemodiálisis)	Sin cambios (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios

Función hepática:

Bilirubina	AST	Daratumumab	Bortezomib	Dexametasona
≤ 1 x LSN	> LSN	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
> 1 – 1,5 x LSN	Cualquiera	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
>1,5 x LSN	Cualquiera	Sin cambios	0,7 mg/m ² Sigüientes ciclos: considerar aumentar a 1 mg/m ² o reducir a 0,5 mg/m ² según tolerancia	Sin cambios

LSN: límite superior de la normalidad; AST: aspartato transaminasa

Hemograma:

- ▶ Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1,0 x 10⁹/L y/o si el recuento de plaquetas es <50 x 10⁹/L, o si este último es <30 x 10⁹/L debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, no se debe iniciar el tratamiento.
- ▶ Si se inicia el tratamiento, los ajustes de dosis son los siguientes:

Neutropenia	Daratumumab ^a	Bortezomib	Dexametasona
RAN 0,5 x 10 ⁹ /L-1 x 10 ⁹ /L sin complicaciones	No se recomienda reducción de dosis, considerar tratamiento con G-CSF	No se requiere reducción de dosis, considerar tratamiento con G-CSF	Sin cambios
RAN 0,5 x 10 ⁹ /L-1 x 10 ⁹ /L con fiebre o < 0,5 x 10 ⁹ /L	No se recomienda reducción de dosis, considerar tratamiento con G-CSF	Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de 1,3 mg/m ² reducir a 1 mg/m ² ; dosis de 1 mg/m ² reducir a 0,7 mg/m ²)	Sin cambios

^a Puede ser necesario retrasar la administración de daratumumab hasta la recuperación del recuento de células sanguíneas. Se ha observado una tasa mayor de neutropenia en los pacientes de menor peso corporal tratados con daratumumab sc (FT)

Trombocitopenia	Daratumumab ^a	Bortezomib	Dexametasona
Trombocitopenia (<50 x 10 ⁹ /L) sin complicaciones	No se recomienda reducción de dosis, considerar como tratamiento de apoyo transfusiones.	Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reanudar con un nivel de dosis inferior (dosis de 1,3 mg/m ² reducir a 1 mg/m ² ; dosis de 1 mg/m ² reducir a 0,7 mg/m ²)	Sin cambios
Trombocitopenia (<50 x 10 ⁹ /L) con sangrado o <25x 10 ⁹ /L	No se recomienda reducción de dosis, considerar como tratamiento de apoyo transfusiones.	Interrumpir hasta la recuperación al valor inicial o ≤ Grado 2. Tras la recuperación, reiniciar con una reducción del 25% de la dosis anterior.	Sin cambios

^a Puede ser necesario retrasar la administración de daratumumab hasta la recuperación del recuento de células sanguíneas

Neuropatía periférica:

Los pacientes con neuropatía grave preexistente deberían ser tratados después de una valoración adecuada del riesgo-beneficio del tratamiento.

	Daratumumab	Bortezomib ^(a)	Dexametasona
Leve (grado 1)	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
Moderado (grado 1 con dolor o grado 2)	Sin cambios	Reducir a 1 mg/m ² bisemanal o 1,3 mg/m ² semanal	Sin cambios
Grave (grado 2 con dolor o grado 3)	Sin cambios	Interrumpir hasta resolución de los síntomas. Reiniciar cuando se resuelva a 0,7 mg/m ² semanal.	Sin cambios
Muy grave (grado 4)	Sin cambios	Suspender	Sin cambios

^a Se debe monitorizar la tensión arterial (en posición acostada y de pie) los días que se administre bortezomib a cualquier paciente que desarrolle signos/síntomas de neuropatía sensitivo-motora.

Para ajuste de dosis por otras toxicidades se recomienda consultar la ficha técnica de los medicamentos u otras bases de datos.

ADMINISTRACIÓN

► Daratumumab:

- Se administra por **vía intravenosa** según la siguiente tabla:

	Volumen de dilución	Velocidad de perfusión inicial	Incrementos de la velocidad	Velocidad máxima
1ª perfusión				
Opción 1 (si dosis única)	1000 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Opción 2 (si dosis dividida)				
- Día 1 sem 1 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
- Día 2 sem 1 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
2ª perfusión	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Perfusiones subsiguientes	500 mL	100 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h

- Estabilidad una vez diluido: 24 h en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguido de 15 horas (incluido tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.
- Se administra **vía subcutánea** en 3-5 minutos.
- Estabilidad una vez preparado en jeringa: 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguidas de no más de 12 horas a temperatura ambiente (15°C-25°C) y con luz ambiental. Si se conserva en nevera, permitir que la solución alcance temperatura ambiente antes de administrar.
- ▶ Bortezomib:
 - Se administra por vía subcutánea.
 - Estabilidad bortezomib genérico: una vez diluido: 28 días en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, 7 días a temperatura ambiente (25°C) protegido de la luz o 24 horas a 25°C en condiciones normales de iluminación interior, conservada en el vial original y/o jeringa de polipropileno.
 - Estabilidad bortezomib (Velcade®): 8 horas a 25°C conservada en el vial original y/o una jeringa
- ▶ Dexametasona: se administra por vía oral o endovenosa.
 - Tomar con comida.
 - Tomar preferentemente por la mañana.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ No se recomienda el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP 3A4 debido a la posible reducción de la eficacia del bortezomib.
- ▶ Se debe monitorizar estrechamente la aparición de posibles toxicidades de bortezomib durante el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Evitar el té verde o las preparaciones que contengan té verde durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Evitar el zumo de pomelo y la suplementación con vitamina C durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen neuropatía, hipoglicemia e hipotensión.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Reacciones relacionadas con la perfusión (50% grado 1-2)	Ajustar velocidad de perfusión de daratumumab En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Fatiga, debilidad muscular	No conducir o manejar maquinaria Hacer ejercicio suave
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Neutropenia	Medidas higiénicas Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Neuropatía, temblores, hormigueo	Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías Consultar al médico
Cefalea, dolor muscular	Tomar algún analgésico
Hipotensión	Control de la tensión arterial. Acostarse y levantarse de forma gradual Consultar al médico
Erupción cutánea, sequedad de piel	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada Usar champús y jabones suaves Usar crema hidratante
Edema	Elevar las piernas si está descansando Evitar ropa ajustada
Reacciones en el sitio de inyección	Comunique al médico si tiene enrojecimiento, inflamación o dolor en el lugar donde se administró la inyección
Trombocitopenia	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: Profilaxis antitrombótica. Evitar fármacos que aumenten el riesgo. Mantenerse activo. Beber mucho líquido. Evitar la ropa ajustada. No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Explicar cómo guardar y eliminar el fármaco.

Dexametasona:

- Conservar en su envase original protegido del calor y la humedad.
- Se debe tomar por la mañana con el estómago lleno. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.

- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Preguntar activamente sobre toma de plantas y suplementos. Tener en cuenta que:
 - Evitar zumo de pomelo.
 - Evitar el té verde (puede afectar a la eficacia de bortezomib).
 - Evitar suplementos de vitamina C. Si no es posible evitar, no se recomienda superar dosis de 500 mg y se debe separar la toma al menos 12 horas de la administración de bortezomib.
- ▶ Preguntar activamente sobre alergias:
 - Bortezomib está contraindicado en caso de alergia al boro o al manitol.
- ▶ En pacientes que tomen medicación que provoque hipotensión, advertir que se controlen la tensión arterial de manera más frecuente, al menos al principio del tratamiento.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Puede tener efectos nocivos sobre la fertilidad y esto debe discutirse con todas las pacientes en edad reproductiva antes de comenzar el tratamiento.

ADHERENCIA

Para daratumumab y bortezomib:

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

Para dexametasona:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por paciente de cómo debe tomar la medicación).
- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de Darzalex® 20mg/ml [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101001/FT_1161101001.html
- ▶ Ficha técnica de Darzalex® 1800 mg [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101004/FT_1161101004.html
- ▶ Ficha técnica de dexametasona [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81417/FT_81417.pdf
- ▶ Ficha técnica de bortezomib Stada® 2,5 mg/ml [consultado febrero 2021]. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04274001/FT_04274001.pdf

- ▶ Ficha técnica de Velcade® [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/04274001/FT_04274001.pdf
- ▶ eVIQ: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>
- ▶ eVIQ: [consultado Febrero 2021]. Disponible en:
<https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/3611-multiple-myeloma-dvd-daratumumab-bortezomib>
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Protocol Summary for the Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma with Daratumumab in Combination with Bortezomib and Dexamethasone With or Without Cyclophosphamide [consultado Febrero 2021]: Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/UMYDARBD_Protocol.pdf
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Bortezomib monograph [consultado Enero 2020]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bortezomib_monograph.pdf.
- ▶ Guías NCCN emesis. [consultado en Febrero 2021]. Disponible en:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

PROTOCOLO

DARATUMUMAB MONOTERAPIA

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento

ESQUEMA

Esquema de tratamiento utilizando daratumumab en perfusión intravenosa

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-2 (ciclo 28 días)			
Daratumumab	16 mg/kg ^(a)	1, 8, 15, 22	Intravenosa
Metilprednisolona ^(b)	100 mg/día	1, 8, 15, 22	Intravenosa
Metilprednisolona ^(c)	20 mg/día	2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24	Oral
Ciclos 3-6 (ciclo 28 días)			
Daratumumab	16 mg/kg	1, 15	Intravenosa
Metilprednisolona ^(b)	100 mg/día	1, 15	Intravenosa
Metilprednisolona ^(c)	20 mg/día	2, 3, 16, 17	Oral
Ciclo 7 y posteriores (ciclo 28 días)			
Daratumumab	16 mg/kg	1	Intravenosa
Metilprednisolona ^(b)	100 mg/día	1	Intravenosa
Metilprednisolona ^(c)	20 mg/día	2, 3, 16	Oral

^a Posibilidad de dividir la dosis en 8 mg/kg (días 1 y 2)

^b Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente. Los días de infusión de daratumumab, administrar la metilprednisolona 1-3 horas antes de la infusión. Después de la segunda perfusión, se puede reducir la dosis a metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa

^c Considerar omitir tras la cuarta administración en pacientes con bajo riesgo de reacción infusional, sin enfermedad pulmonar obstructiva crónica ni asma. Se puede considerar otro corticoesteroide a dosis equivalentes

Esquema de tratamiento utilizando daratumumab por vía subcutánea

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 1-2 (ciclo 28 días)			
Daratumumab	1800 mg	1, 8, 15, 22	Subcutánea
Metilprednisolona ^(a)	100 mg/día	1, 8, 15, 22	Oral
Metilprednisolona ^(b)	20 mg/día	2, 3, 9, 10, 16, 17, 23, 24	Oral
Ciclos 3-6 (ciclo 28 días)			
Daratumumab	1800 mg	1, 15	Subcutánea
Metilprednisolona ^(a)	100 mg/día	1, 15	Oral
Metilprednisolona ^(b)	20 mg/día	2, 3, 16, 17	Oral
Ciclo 7 y posteriores (ciclo 28 días)			
Daratumumab	1800 mg	1	Subcutánea
Metilprednisolona ^(a)	100 mg/día	1	Oral
Metilprednisolona ^(b)	20 mg/día	2, 3, 16	Oral

^a Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente. Los días de administración de daratumumab, administrar la metilprednisolona 1-3 horas antes. Después de la segunda perfusión, se puede reducir la dosis a metilprednisolona 60 mg oral o intravenosa

^b Si el paciente no presenta ninguna reacción relacionada con la infusión de importancia después de las 3 primeras inyecciones, se puede suspender la administración de corticosteroides posteriores a la inyección. Se puede considerar otro corticoesteroide a dosis equivalentes

El tratamiento continúa hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Otra pre-medicación y post-medicación necesaria para evitar reacciones relacionadas con la infusión (RRP) del daratumumab:

Pre-medicación (1-3 horas antes de daratumumab)	Post-medicación (día después de la administración de daratumumab)
Paracetamol 650 mg a 1000 mg vo	Si antecedentes de enfermedad pulmonar, considerar administrar broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados al menos durante las 4 primeras perfusiones. Después de las primeras cuatro infusiones, si el paciente no experimenta RRP, estos medicamentos inhalados pueden interrumpirse a discreción del médico.
Difenhidramina 25 mg a 50 mg o equivalente vo o iv.	
Algunos autores también recomiendan la administración de Montelukast 10 mg vo aunque no está recogido en la ficha técnica.	

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencial emetógeno mínimo-bajo (<30%)
- ▶ Considerar profilaxis de síndrome de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (allopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de allopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.

- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Suplementos de calcio y vitamina D si paciente recibe tratamiento con ácido zoledrónico.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Interacciones farmacológicas
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Serologías
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	Daratumumab
>75 años	Sin cambios

Peso en cada ciclo:

Variación de peso	Daratumumab
>10%	Recalcular dosis

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Daratumumab
30-49	Sin cambios
<30 (sin hemodiálisis)	Sin cambios
<30 (con hemodiálisis)	Sin cambios (día diálisis: dosis tras diálisis)

Función hepática:

Bilirubina	AST	Daratumumab
$\leq 1 \times \text{LSN}$	$> \text{LSN}$	Sin cambios
$> 1 - 1,5 \times \text{LSN}$	Cualquiera	Sin cambios
$> 1,5 \times \text{LSN}$	Cualquiera	Sin cambios

LSN: límite superior de la normalidad; AST: aspartato transaminasa

Hemograma:

Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $< 1,0 \times 10^9/\text{L}$ y/o si el recuento de plaquetas es $< 50 \times 10^9/\text{L}$, o si este último es $< 30 \times 10^9/\text{L}$ debido a la infiltración de la médula ósea por células plasmáticas, no se debe iniciar el tratamiento.

Si se inicia el tratamiento, los ajustes de dosis son los siguientes:

Neutropenia	Daratumumab ^a
RAN $< 1 \times 10^9/\text{L}$	No se recomienda reducción de dosis, considerar tratamiento con G-CSF

^a Puede ser necesario retrasar la administración de daratumumab hasta la recuperación del recuento de células sanguíneas. Se ha observado una tasa mayor de neutropenia en los pacientes de menor peso corporal tratados con daratumumab sc.

Trombocitopenia	Daratumumab ^a
Trombocitopenia ($< 50 \times 10^9/\text{L}$)	No se recomienda reducción de dosis, considerar como tratamiento de apoyo transfusiones

^a Puede ser necesario retrasar la administración de daratumumab hasta la recuperación del recuento de células sanguíneas

Neuropatía periférica:

Los pacientes con neuropatía grave preexistente deberían ser tratados después de una valoración adecuada del riesgo-beneficio del tratamiento.

	Daratumumab
Leve (grado 1)	Sin cambios
Moderado (grado 1 con dolor o grado 2)	Sin cambios
Grave (grado 2 con dolor o grado 3)	Sin cambios
Muy grave (grado 4)	Sin cambios

- Para ajuste de dosis por otras toxicidades se recomienda consultar la ficha técnica de los medicamentos u otras bases de datos.

ADMINISTRACIÓN

► Daratumumab:

- Se administra por **vía intravenosa** según la siguiente tabla:

	Volumen de dilución	Velocidad de perfusión inicial	Incrementos de la velocidad	Velocidad máxima
1ª perfusión				
Opción 1 (si dosis única)	1000 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Opción 2 (si dosis dividida)				
- Día 1 sem 1 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
- Día 2 sem 1 (8mg/kg)	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
2ª perfusión	500 mL	50 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h
Perfusiones subsiguientes	500 mL	100 mL/h	50 mL/h cada hora	200 mL/h

- Estabilidad una vez diluido: 24 h en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguido de 15 horas (incluido tiempo de perfusión) a temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C) y con luz ambiente.
- Se administra **vía subcutánea** en 3-5 minutos.
 - Estabilidad una vez preparado en jeringa: 24 horas en nevera (entre 2°C y 8°C) protegido de la luz, seguidas de no más de 12 horas a temperatura ambiente (15°C-25°C) y con luz ambiental. Si se conserva en nevera, permitir que la solución alcance temperatura ambiente antes de administrar

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Reacciones relacionadas con la perfusión (50% grado 1-2)	Ajustar velocidad de perfusión de daratumumab En caso de ser graves requerirán la suspensión.
Fatiga, debilidad muscular	No conducir o manejar maquinaria Hacer ejercicio suave
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Neutropenia	Medidas higiénicas Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Neuropatía, temblores, hormigueo	Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías Consultar al médico

Efecto adverso	Recomendaciones
Cefalea, dolor muscular	Tomar algún analgésico
Hipotensión	Control de la tensión arterial. Acostarse y levantarse de forma gradual Consultar al medico
Erupción cutánea, sequedad de piel	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada Usar champús y jabones suaves Usar crema hidratante
Edema	Elevar las piernas si está descansando Evitar ropa ajustada
Reacciones en el sitio de inyección	Comunique al médico si tiene enrojecimiento, inflamación o dolor en el lugar donde se administró la inyección
Trombocitopenia	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: Profilaxis antitrombótica. Evitar fármacos que aumenten el riesgo. Mantenerse activo. Beber mucho líquido. Evitar la ropa ajustada. No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Preguntar activamente sobre toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa/suplementos.
- ▶ Preguntar activamente sobre alergias
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Puede tener efectos nocivos sobre la fertilidad y esto debe discutirse con todas las pacientes en edad reproductiva antes de comenzar el tratamiento.

ADHERENCIA

Para daratumumab:

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamientos.

Para metilprednisolona:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por paciente de cómo debe tomar la medicación).

- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de Darzalex® 20mg/ml [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101001/FT_1161101001.html
- ▶ Ficha técnica de Darzalex® 1800 mg [consultado marzo 2022]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161101004/FT_1161101004.html
- ▶ Ficha técnica de metilprednisolona [consultado febrero 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59124/FT_59124.pdf
- ▶ eVIQ: [consultado febrero 2021]: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>
- ▶ eVIQ: [consultado febrero 2021]. Disponible en:
<https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/3371-multiple-myeloma-daratumumab>
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Daratumumab monograph [consultado Febrero 2021]: Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Daratumumab_monograph.pdf
- ▶ Guías NCCN emesis. [consultado en Febrero 2021]. Disponible en:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

PROTOCOLO

POMALIDOMIDA + DEXAMETASONA (Pom/dex)

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple resistente al tratamiento o recidivante que hayan recibido al menos dos tratamientos previos, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que hayan experimentado una progresión de la enfermedad en el último tratamiento.

ESQUEMA

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos 28 días			
Pomalidomida	4 mg/día	1-21	Oral
Dexametasona	40 mg/día ^a	1, 8, 15 y 22	Oral

^a Pacientes >75 años: 20 mg/día

El tratamiento debe continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencial emetógeno bajo: no se recomienda administración de antiemesis de forma rutinaria. Si el paciente presenta náuseas/vómitos, considerar el uso de un régimen de profilaxis antiemética bajo (metoclopramida 10 mg/8 horas si precisa).
- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral, especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal, puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Se recomienda profilaxis antiviral para virus Herpes simple o virus Varicela zóster si el paciente ha experimentado episodios previos durante la quimioterapia: aciclovir o similar.
- ▶ Se recomienda profilaxis de la infección por *Pneumocistis jirovecii* durante los 3 primeros meses de tratamiento en pacientes seleccionados según los factores de riesgo específicos del paciente: cotrimoxazol (trimetoprim+sulfametoxazol) 160+800 mg 3 veces por semana.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o anti-HBc positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ ECOG

- ▶ Comorbilidades
 - ▶ Alergias
 - ▶ Test de embarazo
 - ▶ Interacciones
 - ▶ Serologías
 - ▶ Hemograma
 - ▶ Función renal
 - ▶ Función hepática
 - ▶ Función tiroidea
 - ▶ Función pulmonar
 - ▶ Función cardíaca
 - ▶ Síntomas de neuropatía periférica
 - ▶ Signos de tromboembolismo
 - ▶ Tensión arterial
 - ▶ Glucemia
 - ▶ Calcemia
 - ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
 - ▶ Reacciones adversas presentadas
- Usar con precaución en pacientes con neuropatía preexistente $\geq$ grado 2.
 - Usar con precaución en pacientes con disfunción cardíaca significativa (es decir, CHF NYHA Clase III o IV, que hayan sufrido un infarto de miocardio en los 12 meses anteriores o sufran angina inestable o mal controlada). Se han dado casos de fibrilación auricular, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca o factores de riesgo cardíacos.

AJUSTE DE DOSIS

Niveles de reducción de dosis de pomalidomida:

Nivel de dosis	Dosis oral de pomalidomida
Dosis inicial	4 mg
Nivel de dosis -1	3 mg
Nivel de dosis -2	2 mg
Nivel de dosis -3	1 mg

Niveles de reducción de dosis de dexametasona:

Nivel de dosis	≤ 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo	> 75 años Días 1, 8, 15 y 22 de cada ciclo
Dosis inicial	40 mg	20 mg
Nivel de dosis -1	20 mg	12 mg
Nivel de dosis -2	10 mg	8 mg

Edad:

Edad	Pomalidomida	Dexametasona
>75 años	Sin cambios	20 mg/día

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Pomalidomida	Dexametasona
<30 (con hemodiálisis)	3 mg/día (día diálisis: dosis tras diálisis)	Sin cambios

Función hepática:

Debe evitarse su uso en pacientes con bilirrubina sérica > 1,5 x ULN y AST / ALT > 3 x ULN.

Insuficiencia hepática	Pomalidomida	Dexametasona
Child-Pugh clase A o B	3 mg/día	Sin cambios
Child-Pugh clase C	2 mg/día	Sin cambios

Hemograma:

Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) <1,0 x 10⁹/L y/o si el recuento de plaquetas es <50 x 10⁹/L, no se debe iniciar el tratamiento. Si se inicia el tratamiento, los ajustes de dosis son los siguientes:

	Pomalidomida
Neutropenia (RAN < 0.5 x 10 ⁹ /L) o neutropenia febril*	Interrumpir, y si vuelve a ≥ 1 x 10 ⁹ /L reiniciar a 3 mg. Si vuelve a < 0.5 x 10 ⁹ /L, interrumpir y reiniciar con 1 mg menos de la dosis previa**
Trombopenia (< 25 x 10 ⁹ /L)	Interrumpir, y si vuelve a ≥ 50 x 10 ⁹ /L reiniciar a 3 mg. Si vuelve a < 25 x 10 ⁹ /L, interrumpir y reiniciar con 1 mg menos de la dosis previa**

* En caso de neutropenia, el médico debe considerar el uso de factores de crecimiento.

** Para iniciar un nuevo ciclo de pomalidomida, el recuento de neutrófilos debe ser ≥1 x 10⁹/L y el recuento de plaquetas debe ser ≥50 x 10⁹/L.

Pueden ser necesarias reducciones de dosis durante el tratamiento por reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

Forma de administración:

- ▶ Pomalidomida: se administra por vía oral.
 - Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
 - Tomar con o sin alimentos, siempre de la misma forma.
 - Tomar preferentemente por la noche.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar la dosis).

- ▶ Dexametasona: se administra por vía oral.
 - Tomar con comida.
 - Tomar preferentemente por la mañana.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ Pomalidomida:
 - Se metaboliza parcialmente por CYP1A2 y CYP3A4/5, con contribuciones menores de CYP2C19 y CYP2D6. También es un sustrato de la glicoproteína-P (Gp-P). No se han observado efectos clínicamente relevantes a la exposición a pomalidomida en combinación con inhibidores/inductores CYP3A4/5 ni de la Gp-P. Si se administran inhibidores potentes del CYP1A2 se debe reducir la dosis de pomalidomida en un 50%. Se debe evitar la co-administración con inductores del CYP1A2 ya que pueden reducir la eficacia de pomalidomida.
 - El tabaco puede reducir la eficacia debido a un aumento del aclaramiento.
- ▶ Dexametasona:
 - Es un inductor leve a moderado de varias enzimas CYP, incluido el CYP3A4.
 - El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ Los agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como agentes eritropoyéticos o la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con pomalidomida y dexametasona.
- ▶ Valorar el balance beneficio-riesgo del uso en pacientes que estén tomando otros tratamientos inmunosupresores para reducir el riesgo de desarrollar infecciones graves.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Neutropenia. Riesgo de infecciones (neumonía)	Medidas higiénicas Si tiene fiebre (>38°C) deberá acudir inmediatamente al hospital
Plaquetopenia. Riesgo de sangrado y aparición de morados	Si aparece algún signo de sangrado (moratón inusual o sangrado mayor) acudir inmediatamente al hospital
Fatiga	Hacer ejercicio suave Descansar y pedir ayuda con las tareas diarias Comer e hidratarse No conducir o manejar maquinaria
Estreñimiento, diarrea	Medidas higiénico-dietéticas (estreñimiento: comer alimentos ricos en fibra, estar activo haciendo ejercicio; diarrea: no ingerir alimentos con edulcorantes artificiales, café o alcohol, hacer comidas frecuentes pero de pequeña cantidad), hidratación En caso necesario, usar antidiarreicos o laxantes Monitorizar electrolitos

Efecto adverso	Recomendaciones
Tos y falta de aire	Monitorizar la aparición de fiebre Ponerse en contacto con el equipo médico y si aparece fiebre o los síntomas empeoran acudir inmediatamente al hospital
Dolor articular y muscular. Calambres	Tomar analgésicos (paracetamol) Descansar con frecuencia e intentar realizar ejercicio ligero
Edema	Elevar las piernas si está descansando Usar ropa holgada Seguir una dieta baja en sal
Proteinuria	Si aparece inflamación en cara, piernas o abdomen, aumento de peso u orina espumosa, consultar al médico si no mejora o se agrava
Erupción cutánea, prurito	No utilizar agua muy caliente en la ducha y usar jabones suaves (jabón de avena) así como crema hidratante y emoliente No usar ropa ajustada Evitar la exposición solar
Náuseas y vómitos (generalmente leves)	Tomar alimentos ligeros y con sabores suaves Limitar la cafeína y el alcohol Hacer comidas frecuentes pero de pequeña cantidad Hidratarse Tomar la medicación de rescate y consultar al médico si las náuseas duran >48 horas y los vómitos >24 horas o son severos
Neuropatía, temblores, hormigueo	Precaución si manipula cosas que están calientes o muy frías Consultar al médico
Hiponatremia	Consultar al médico si aparecen espasmos musculares, debilidad, convulsiones o cambios en la presión arterial, confusión o alteraciones en el ritmo cardíaco
Disminución del apetito	Comer tus comidas favoritas Hacer comidas frecuentes pero de pequeña cantidad Consultar al médico para suplementos que ayuden a mantener el peso
Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: • Profilaxis antitrombótica • Evitar fármacos que aumenten el riesgo • Mantenerse activo • Beber mucho líquido • Evitar la ropa ajustada • No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco (pomalidomida):
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar el circuito y lugares de recogida de la medicación.
- ▶ Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.

- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Plan de gestión de riesgos:
 - Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando pomalidomida, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.
 - Necesidad de test de embarazo negativo en las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento. Posteriormente, se deberá realizar un test de embarazo cada 4 semanas.
 - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento.
 - La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con pomalidomida.

ADHERENCIA

Para pomalidomida y dexametasona:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).
- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento según registros de recogida de la medicación.
- Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de pomalidomida [consultado enero 2021]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_es.pdf
- ▶ Pomalidomide: Drug information. UpToDate® 2021.
- ▶ Pomalidomide: Patient drug information. UpToDate® 2021.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Pomalidomide monograph [consultado Enero 2021]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Pomalidomide_monograph.pdf
- ▶ BC Cancer Protocol Summary for Therapy of Multiple Myeloma Using Pomalidomide with Dexamethasone. [consultado Enero 2021]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/chemotherapy-protocols-site/Documents/Lymphoma-Myeloma/UMYPOMDEX_Protocol.pdf
- ▶ BC Cancer. Pomalidomide for the patient. [consultado Enero 2021]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Pomalidomide_handout.pdf

- ▶ eVIQ. Multiple myeloma pomalidomide and dexamethasone oral. [consultado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/1697-multiple-myeloma-pomalidomide-and-dexamethaso>
- ▶ Cancer care Ontario. Pomalidomide Drug monograph. [consultado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/monograph/44361>
- ▶ Cancer care Ontario. Pomalidomide Patient info sheet. [consultado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/infosheet/44361>

PROTOCOLO

DEXAMETASONA /TALIDOMIDA /CISPLATINO /DOXORUBICINA /CICLOFOSFAMIDA /ETOPÓSIDO (DT-PACE)

USOS TERAPÉUTICOS

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída o refractario.

ESQUEMA

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclo 1-4 (ciclo 28 días)			
Dexametasona	40 mg/día	1-4	Oral/endovenosa
Cisplatino	10 mg/m ²	1-4	Intravenosa (infusión continua 24 horas)
Etopósido	40 mg/m ²	1-4	Intravenosa (infusión continua 24 horas)
Ciclofosfamida	400 mg/m ²	1-4	Intravenosa (infusión continua 24 horas)
Doxorubicina	10 mg/m ²	1-4	Intravenosa (infusión continua 24 horas)
Talidomida	400 mg/día ^a	1-28	Oral

^a Considerar una dosis inicial de talidomida de 50-100 mg/día e ir aumentando según tolerancia.

Administración de 2-4 ciclos, o hasta progresión o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

Este esquema de tratamiento se podría administrar sin talidomida o sin dexametasona y talidomida (D-PACE, PACE).

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Potencial emetógeno alto: se recomienda la administración de profilaxis con un régimen de profilaxis para esquema altamente emetógeno, por ejemplo, con un antagonista de receptor NK1+antagonista 5HT3+dexametasona +/- olanzapina. Administrar profilaxis antiemética de acuerdo con el protocolo del hospital.
- ▶ Administrar hidratación, manitol y reposición de magnesio de acuerdo con el protocolo del hospital para reducir el riesgo de nefrotoxicidad por cisplatino.
- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral, especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal, puede ser necesario ajustar la dosis de alopurinol.
- ▶ Se recomienda profilaxis de tromboembolismo: con heparina de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico según riesgo del paciente.
- ▶ Considerar profilaxis antiviral para virus Herpes simple o virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis de fiebre neutropénica con factores de crecimiento (G-CSF).
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Test de embarazo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función tiroidea
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Dosis total acumulada de antraciclinas
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	DXM	Talidomida	Cisplatino	Doxorubicina	Ciclofosfamida	Etopósido
>75 años	20 mg/día	100 mg/día dosis inicial recomendada	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios

DXM: dexametasona

Peso en cada ciclo:

Variación de peso	DXM	Talidomida	Cisplatino	Doxorubicina	Ciclofosfamida	Etopósido
>10%	Sin cambios		Recalcular dosis			

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	DXM	Talidomida	Cisplatino	Doxorubicina	Ciclofosfamida	Etopósido
≥70	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
50-69	Sin cambios	Sin cambios	Reducir un 25%	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
30-49	Sin cambios	Sin cambios	Reducir un 50% o considerar sustituir por carboplatino	Sin cambios	Sin cambios	Reducir un 25%
10-29	Sin cambios	Sin cambios	Omitir o considerar sustituir por carboplatino	Sin cambios	Sin cambios	Reducir un 50%
<10	Sin cambios	Sin cambios	Omitir o considerar sustituir por carboplatino	Sin cambios	Reducir un 25%	Reducir un 50%

Función hepática:

Bilirubina (μmol/L)	DXM	Talidomida	Cisplatino	Doxorubicina	Ciclofosfamida	Etopósido
25-50	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Reducir un 50%	Sin cambios	Reducir un 50%
51-85	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Reducir un 75%	Sin cambios	Reducir un 75%
>85	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios	Omitir	Sin cambios	Omitir

Hemograma:

Retrasar el tratamiento hasta que el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) sea $>1,0 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas sea $>100 \times 10^9/L$.

Neuropatía periférica:

	Talidomida	Cisplatino	Etopósido	Resto de fármacos
GRADO 1 (leve)	Monitorización clínica. Considerar reducir dosis si los síntomas empeoran (se debe tener en cuenta que la reducción de dosis no implica necesariamente mejoría de los síntomas).	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
GRADO 2 (moderado)	Reducir dosis o interrumpir el tratamiento (monitorización clínica y neurológica) Si la neuropatía no mejora o empeora: interrumpir el tratamiento. Si la neuropatía pasa a £ Grado 1 puede reiniciarse el tratamiento (valorar beneficio/riesgo).	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
GRADO 3	Interrumpir talidomida	Considerar interrumpir si sintomática	Considerar reducir dosis o interrumpir	Sin cambios
GRADO 4	Interrumpir talidomida	Considerar interrumpir si sintomática	Considerar reducir dosis o interrumpir	Sin cambios

Pueden ser necesarias reducciones de dosis durante el tratamiento por reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

Forma de administración::

- ▶ PACE (cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido): administrar por un acceso venoso central. Se administran en infusión continua de 24 horas durante 4 días.
- ▶ Cisplatino, ciclofosfamida y etopósido: se preparan en la misma bolsa de infusión (en un suero fisiológico 1000 mL/24 horas).
 - Etopósido puede dar reacciones de hipersensibilidad o relacionadas con la infusión.
 - Doxorubicina: se prepara en una bolsa individual.
- ▶ Talidomida: se administra por vía oral.
 - Las cápsulas deben tomarse enteras, preferiblemente con agua.
 - Se recomienda tomarla al menos 1 hora después de haber ingerido alimentos.
 - Tomar preferentemente por la noche.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si han pasado más de 12 horas, tomar la dosis el día siguiente a la hora habitual (nunca doblar dosis).
- ▶ Dexametasona: se administra por vía oral o parenteral.
 - Tomar con alimentos.
 - Tomar preferentemente por la mañana.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen nefrotoxicidad, ototoxicidad, neurotoxicidad, cardiotoxicidad, toxicidad pulmonar, toxicidad hematológica, bradicardia y depresión del sistema nervioso central.
- ▶ El uso concomitante de dexametasona, ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido con inductores o inhibidores del CYP3A4 puede disminuir la respuesta al tratamiento o aumentar la toxicidad.
- ▶ El uso concomitante de doxorubicina con inductores o inhibidores del CYP2D6 puede disminuir la respuesta al tratamiento o aumentar la toxicidad.
- ▶ El uso concomitante de etopósido y doxorubicina con inductores o inhibidores de la glicoproteína P puede disminuir la respuesta al tratamiento o aumentar la toxicidad.
- ▶ El uso concomitante de cisplatino con agentes anticonvulsivantes puede resultar en una disminución de los niveles séricos de estos últimos. Se recomienda monitorizar los niveles séricos de los fármacos anticonvulsivantes y ajustar la dosis si es necesario.
- ▶ Los agentes eritropoyéticos u otros agentes que puedan aumentar el riesgo de trombosis, como la terapia de reemplazo hormonal, deberán utilizarse con precaución en pacientes con mieloma múltiple tratados con talidomida y dexametasona.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Mucositis	Higiene dental rigurosa después de las comidas. Utilizar un cepillo de dientes suave. Mantener los labios hidratados. Evitar tomar bebidas o alimentos muy calientes, picantes o ácidos.
Náuseas y vómitos	Medidas higiénicas. Beber con frecuencia. Utilizar ropa cómoda y suelta. Comer despacio, masticar bien los alimentos. Comer cantidades pequeñas de alimentos ligeros, repartidos en ≥ 5 veces/día. Evitar fritos y comidas con sabores fuertes o muy calientes. Reducir el consumo de café, té y bebidas con gas.
Fatiga, debilidad muscular	No conducir o manejar maquinaria. Hacer ejercicio suave.
Alopecia	Utilizar champú neutro para lavarse el pelo. Utilizar el secador con aire tibio y cepillos suaves. Evitar lacas, horquillas, gomas, ya que pueden dañar el cabello. Evitar tintes o hacerse la permanente.
Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	Medidas higiénicas. Si tiene fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$) deberá acudir inmediatamente al hospital.
Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes. Utilizar cepillos de dientes suaves.
Cefalea, dolor muscular	Tomar algún analgésico.
Erupción cutánea, sequedad de piel	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada. Usar champús, jabones suaves y crema hidratante.
Edema	Elevar las piernas si está descansando. Evitar ropa ajustada.
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Mareo, hipotensión ortostática	Acostarse y levantarse de forma gradual. Acudir al hospital en caso de aturdimiento o lipotimia.
Somnolencia, sedación	No conducir o manejar maquinaria peligrosa.
Bradicardia	Debe consultar al médico si tiene alguno de estos síntomas: mareos o sensación de mareo, sensación de desmayo, cansancio (todo el tiempo o cuando hace ejercicio), dolor en el pecho, problemas para respirar.
Tromboembolismo	Para ayudar a prevenir los coágulos sanguíneos: - Profilaxis antitrombótica. - Evitar fármacos que aumenten el riesgo. - Mantenerse activo. - Beber mucho líquido. - Evitar la ropa ajustada. No sentarse con las piernas cruzadas sobre las rodillas durante largos períodos de tiempo.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y cómo eliminar el fármaco (talidomida):
 - Mantener las cápsulas en su envase original, a temperatura ambiente, protegidas de la luz y de la humedad.
 - Devolver la medicación sobrante a la farmacia del hospital.
- ▶ Explicar el esquema de tratamiento.
- ▶ Explicar el circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- ▶ Talidomida: tomar por la noche debido a la somnolencia/mareos que produce y tener precaución al conducir o manejar maquinaria peligrosa.
- ▶ Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Plan de gestión de riesgos (talidomida):
 - Los pacientes no deben donar sangre o semen mientras estén tomando talidomida, durante las interrupciones del tratamiento ni durante 4 semanas después de suspenderlo.
 - Necesidad de test de embarazo negativo en las 4 semanas previas a iniciar el tratamiento. Posteriormente, se deberá realizar un test de embarazo cada 4 semanas.
 - Medidas anticonceptivas: las mujeres en edad fértil y los varones deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos desde 4 semanas antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento (incluyendo las interrupciones) y hasta 4 semanas tras finalizar el tratamiento.
 - La lactancia materna está contraindicada durante el tratamiento con talidomida.

ADHERENCIA

Para PACE:

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamiento.
- Reforzar la información sobre toma de antieméticos para prevenir náuseas y vómitos asociados a la quimioterapia. Valorar grado de adherencia.

Para talidomida y dexametasona:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por paciente de cómo debe tomar la medicación).
- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ Ficha técnica de talidomida [consultado diciembre 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/8443001/FT_8443001.pdf
- ▶ Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2020; 38:2782-2797.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Thalidomide monograph [consultado diciembre 2020]. Disponible en:
http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Thalidomide_monograph.pdf
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Thalidomide monograph [consultado diciembre 2020]. Disponible en:
- ▶ Cancer care Ontario. Thalidomide Drug monograph. [consultado diciembre 2020]. Disponible en:
<https://www.cancercareontario.ca/en/drugformulary/drugs/thalidomide>
- ▶ Thalidomide, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide: Drug information. UpToDate® 2020. Disponible a: <https://www.uptodate.com/>
- ▶ eVIQ. Multiple myeloma DT-PACE (dexamethasone thalidomide ciSplatIn DOXOrubicin CYCLOPHOSPHamide etoposide). [consultado diciembre 2020]. Disponible en:
<https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma/64-dt-pace-dexamethasone-thalidomide-cisplatin-do>

PROTOCOLO

CICLOFOSFAMIDA- BORTEZOMIB-DEXAMETAXONA EN PROGRESIÓN (VCD O CVD O CYBORD)

INDICACIÓN

USO TERAPÉUTICO

Tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión.

ESQUEMA

OPCIÓN 1:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
8 ciclos (cada 35 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ^{2(a)}	1, 8, 15, 22 ^(b)	Subcutánea, intravenosa (bolo) ^(c)
Ciclofosfamida	300 mg/m ² /día	1, 8, 15, 22, 29	Oral
Dexametasona ^(d)	40 mg/día	1, 8, 15, 22, 29	Oral/intravenosa

- ^a En algunos estudios se ha utilizado la dosis de 1,5 mg/m².
- ^b Deben pasar un mínimo de 72 horas entre dos dosis consecutivas de bortezomib.
- ^c Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración).
- ^d Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

OPCIÓN 2:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
8 ciclos (cada 21 días)			
Bortezomib	1,3 mg/m ²	1, 4, 8, 11 ^(a)	Subcutánea, intravenosa (bolo) ^(b)
Ciclofosfamida	300 mg/m ² /día	1, 8, 15	Oral
Dexametasona ^(c)	40 mg/día	1, 4, 8, 11	Oral/intravenosa

- ^a Deben pasar un mínimo de 72 horas entre dos dosis consecutivas de bortezomib.
- ^b Es de preferencia la vía subcutánea (ver apartado administración).
- ^c Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Considerar profilaxis de lisis tumoral especialmente en pacientes con alta carga tumoral (alopurinol y/o hidratación). En caso de insuficiencia renal puede ser necesario ajustar dosis de alopurinol.
- ▶ Profilaxis de virus de herpes simple y virus varicela zóster: aciclovir o similar.
- ▶ Considerar profilaxis del virus de la hepatitis B en pacientes portadores (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H₂).
- ▶ Potencial emetógeno moderado (los días de la ciclofosfamida).

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Hemograma
- ▶ Electrolitos
- ▶ Cistitis hemorrágica
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Síntomas de neuropatía periférica
- ▶ Tensión arterial
- ▶ Glucemia
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)
- ▶ Reacciones adversas presentadas

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	Bortezomib	Ciclofosfamida	Dexametasona
>75 años	Sin cambios	Sin cambios	20 mg/día

Peso:

Variación de peso	Bortezomib	Ciclofosfamida	Dexametasona
> 10%	Recalcular dosis	Recalcular dosis	Sin cambios

Función renal:

Aclaramiento creatinina	Bortezomib	Ciclofosfamida	Dexametasona
≥ 10 mL/min	Sin cambios ⁽¹⁾	Sin cambios ⁽¹⁾	Sin cambios
< 10 mL/min	Sin cambios ⁽¹⁾	75% dosis ⁽¹⁾	

¹ Utilizar con precaución en caso de insuficiencia renal grave. En caso de diálisis, administrar después la diálisis.

Función hepática:

Bortezomib	Ciclofosfamida ⁽¹⁾	Dexametasona
<u>Bilirrubina $\leq$ 1,5 LSN y AST cualquier valor:</u> Sin cambios	<u>Bilirrubina</u> <u>$< 3,1 \text{ mg/dL}$:</u> Sin cambios	Sin cambios
<u>Bilirrubina $> 1,5$ LSN y AST cualquier valor:</u> 0,7 mg/m ² Sigüientes ciclos: considerar aumentar a 1 mg/m ² o reducir a 0,5 mg/m ² según tolerancia	<u>Bilirrubina 3,1-5 mg/dL</u> 75% dosis	Sin cambios

LSN: límite superior normal; AST: aspartato aminotransferasa.

¹ Utilizar con precaución en caso de insuficiencia hepática grave ya que podría asociarse a una reducción de la activación de la ciclofosfamida y por tanto reducir su eficacia.

Hemograma:

Neutropenia	Bortezomib	Ciclofosfamida	Dexametasona
Neutrófilos	$< 0,5 \times 10^9 / \text{L}$: Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de 1,3 mg/m ² reducir a 1 mg/m ² ; dosis de 1 mg/m ² reducir a 0,7 mg/m ²)	$< 1 \times 10^9 / \text{L}$: Considerar interrumpir hasta recuperación	Sin cambios

¹ Considerar el uso de filgrastim si está clínicamente indicado

Trombocitopenia	Bortezomib	Ciclofosfamida	Dexametasona
Plaquetas	$< 25 \times 10^9 / \text{L}$: Suspender el tratamiento. Cuando se resuelva, reiniciar reduciendo la dosis un 25% (dosis de 1,3 mg/m ² reducir a 1 mg/m ² ; dosis de 1 mg/m ² reducir a 0,7 mg/m ²)	$< 80 \times 10^9 / \text{L}$: Considerar interrumpir hasta recuperación	Sin cambios

Neuropatía periférica:

Los pacientes con neuropatía grave preexistente deberían ser tratados después de una valoración adecuada del riesgo-beneficio del tratamiento.

Neuropatía periférica	Bortezomib ^(a)	Ciclofosfamida	Dexametasona
Grado 1	Sin cambios	Sin cambios	Sin cambios
GRADO 1 CON DOLOR O GRADO 2	Reducir a 1 mg/m ² bisemanal o 1,3 mg/m ² semanal	Sin cambios	Sin cambios
GRADO 2 CON DOLOR O GRADO 3	Interrumpir hasta resolución de los síntomas. Reiniciar cuando se resuelva a 0,7 mg/m ² semanal.	Sin cambios	Sin cambios
GRADO 4	Suspender	Sin cambios	Sin cambios

^a Se debe monitorizar la tensión arterial (en posición acostada y de pie) los días que se administre bortezomib a cualquier paciente que desarrolle signos/síntomas de neuropatía sensitivo-motora.

Pueden ser necesarios ajustes de dosis durante el tratamiento por otras reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Bortezomib:
 - Se administra por vía subcutánea.
 - En caso de que existan problemas para la administración subcutánea, también se puede administrar por vía intravenosa en bolo, aunque se prefiere la vía subcutánea debido a un menor riesgo de neuropatía. Se debe tener en cuenta que en este caso la reconstitución y la concentración del medicamento es diferente.
- ▶ Ciclofosfamida:
 - Se administra por vía oral.
 - Los comprimidos deben tomarse enteros, preferiblemente con agua.
 - Puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío.
 - Tomar preferentemente por la mañana.
 - Se recomienda la ingesta de 2 a 3 litros de líquido por vía oral durante las 24 horas posteriores a cada dosis para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si ha pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar dosis)
- ▶ Dexametasona:
 - Se administra por vía oral o parenteral.
 - Tomar preferentemente por la mañana.
 - Tomar con alimentos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ No se recomienda el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP 3A4 debido a la posible reducción de la eficacia del bortezomib.
- ▶ Se debe monitorizar estrechamente la aparición de posibles toxicidades de bortezomib durante el tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4.
- ▶ El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- ▶ El uso concomitante de ciclofosfamida con inductores o inhibidores del citocromo P450 puede comprometer su eficacia o aumentar su toxicidad.
- ▶ Evitar el té verde o las preparaciones que contengan té verde durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Evitar el pomelo y el zumo de pomelo durante el tratamiento con ciclofosfamida y bortezomib.
- ▶ Evitar la suplementación con vitamina C durante el tratamiento con bortezomib.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen neuropatía, hipoglicemia e hipotensión.

EFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos	Recomendaciones
Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), escalofríos. Medidas higiénicas.
Neuropatía periférica	Precaución si manipula cosas que estén muy calientes o muy frías. Consultar al médico.
Hipotensión postural	Acostarse y levantarse de forma gradual. Beba suficientes líquidos, especialmente cuando haga calor. Evite el consumo de alcohol. Acudir al hospital en caso de aturdimiento o lipotimia.
Diarrea	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos Monitorizar electrolitos
Estreñimiento	Medidas higiénico-dietéticas, hidratación En caso necesario, usar laxantes Ejercicio moderado regular
Moderadamente emetógeno	Medidas higiénico-dietéticas Seguir recomendaciones para esquemas moderadamente emetógenos (los días de la ciclofosfamida)
Exacerbación o desarrollo de fallo cardíaco	Monitorizar en pacientes con factores de riesgo o enfermedad preexistente. En caso de dificultad respiratoria o dolor en el pecho, acudir a urgencias.
Erupción cutánea	Evitar baños con agua caliente. Mejor agua templada Usar champús y jabones suaves. Usar crema hidratante
Reacciones en el sitio de inyección	Comunique al médico si tiene enrojecimiento, inflamación o dolor en el lugar donde se administró la inyección.
Cistitis hemorrágica	Evitar que el fármaco quede retenido en la vejiga: se recomienda beber 2-3 litros de agua y no tomar después de las 15 h.
Pérdida de cabello	Evitar el uso de tintes y secadores de pelo porque pueden favorecer la debilidad del folículo piloso Evitar la exposición solar.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Explicar cómo guardar y eliminar los fármacos.

Ciclofosfamida:

- Mantener en su envase original, a temperatura ambiente, protegido del calor y de la humedad.
- Explicar el esquema de tratamiento.
- Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- Alergias: Bortezomib está contraindicado en caso de alergia al boro o al manitol. Preguntar activamente por alergias.

- ▶ Ciclofosfamida: tomar por la mañana. Importante remarcar que se debe beber 2-3 litros de agua para evitar retención en la vejiga.
- ▶ Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- ▶ Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos. Tener en cuenta que se debe:
 - Evitar el té verde (puede afectar a la eficacia de bortezomib).
 - Evitar suplementos de vitamina C. Si no es posible evitar, no se recomienda superar dosis de 500 mg y se debe separar la toma al menos 12 horas de la administración de bortezomib.
 - En el caso de la ciclofosfamida se recomienda evitar el pomelo y el zumo de pomelo 48 horas antes del tratamiento y el día del tratamiento. También es necesario evitarlo con el bortezomib.
- ▶ En pacientes que tomen medicación que provoque hipotensión, advertir que se controlen la tensión arterial de manera más frecuente, al menos al principio del tratamiento.
- ▶ En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- ▶ Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y un período de 12 meses después de su suspensión. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos.

ADHERENCIA

Para bortezomib:

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamiento.

Para ciclofosfamida y dexametasona:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).
- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ British Columbia Cancer Agency. Bortezomib monograph [consultado Enero 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Bortezomib_monograph.pdf.
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Cyclophosphamide monograph [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/Drug%20Index/Cyclophosphamide_monograph_1June2013_formatted.pdf
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Dexamethasone monograph [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Dexamethasone_monograph_1June2013_formatted.pdf

- ▶ Ficha técnica de Ciclofosfamida [consultado Diciembre 2020]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33214/FT_33214.pdf
- ▶ Ficha técnica de Bortezomib [consultado Enero 2020]. Disponible en:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/velcade-epar-product-information_es.pdf
- ▶ Cyclophosphamide: Drug information. UpToDate® 2020.
- ▶ Bortezomib (Velcade) plus cyclophosphamide and dexamethasone (VCD or CyBorD) for multiple myeloma. UpToDate® 2020.
- ▶ Kropff M, Bisping G, Schuck E, Liebisch P, Lang N, Hentrich M, Dechow T, Kröger N, Salwender H, Metzner B, Sezer O, Engelhardt M, Wolf HH, Einsele H, Volpert S, Heinecke A, Berdel WE, Kienast J; Deutsche Studien-gruppe Multiples Myelom. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. Br J Haematol 2007;138 (3): 330-7.
- ▶ Faith E. Davies, Ping Wu, Matthew Jenner, Muralikrishan Srikanth, Radovan Saso, Gareth J. Morgan. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone (CVD) induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone (V) and velcade plus dexamethasone (VD). Haematologica 2007; 92 (8): 1149-50.
- ▶ St Luke's Cancer Alliance Chemotherapy Policies and Protocols. Bortezomib & Dexamethasone +/- Cyclophosphamide (Cvd) [consultado Diciembre 2020]. Disponible en:
<https://www.royalsurrey.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n8747.pdf&ver=19920>
- ▶ Constans Cots M, González Medina I, López Sánchez R, Marcos Pascua P, Parody Porras R, Ribera Santasusana JM, Tena Aniés J. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. 6ª edición. Barcelona. Ed: Dr. Ramon Salinas i Argente. 2014.
- ▶ eVIQ: <https://www.eviq.org.au/haematology-and-bmt/multiple-myeloma>

PROTOCOLO

BUSULFAN MELFALAN (BU-MEL)

USOS TERAPÉUTICOS

Tratamiento de acondicionamiento (intensificación) en pacientes con Mieloma Múltiple elegibles para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (AUTO-TPH).

ESQUEMA

Hay variabilidad en las pautas empleadas en la bibliografía. Se describe el esquema según Rosiñol L *et al* (Rosiñol L *et al*. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. Blood. 2019 ;134(16):1337-1345).

Fármaco	Dosis	Días	Vía
Busulfán	3,2 mg/kg	-5,-4,-3	IV
Melfalán	140 mg/m ²	-2	IV

El día 0 corresponde a la infusión de los progenitores hematopoyéticos. Deben transcurrir al menos 24h entre la dosis de melfalán y la infusión de los progenitores para no afectar a las células hematopoyéticas. El melfalán es rápidamente hidrolizado a su forma inactiva en el plasma, con un tiempo medio de eliminación de 30 -120 minutos. El busulfán tiene un tiempo medio de eliminación de 2 a 3 horas. Son necesarias al menos 5 semividas para eliminar aproximadamente el 97% de los fármacos.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Se recomienda profilaxis antiemética. El busulfán presenta un riesgo antiemético moderado y el melfalán presenta un riesgo antiemético moderado-alto. Para la pauta antiemética aguda y retardada se recomienda el uso de un 5HT3 AR (antagonista de los receptores 5HT3). La decisión de asociar esteroides será individualizada por paciente en función de la dificultad de control de las náuseas/vómitos. Se debe considerar que los corticoides pueden ser linfotóxicos, por lo que no se recomienda el uso de esteroides próximos a la infusión de progenitores hematopoyéticos. Se recomienda pautar un rescate con metoclopramida 10mg/8h durante la quimioterapia y durante 3 días post quimioterapia.
- ▶ Todos los pacientes deben recibir una adecuada hidratación, que no debe ser inferior a 2000 cc/m², sin embargo es importante reducir volumen de hidratación una vez finalizado el acondicionamiento para evitar sobrehidratación. Atención en pacientes con patología cardíaca y la necesidad de ajustar volumen.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Se recomienda realizar crioterapia para la profilaxis de mucositis desde 15 min antes de la administración hasta 30 min posteriores de finalización de la infusión de melfalán.
- ▶ Considerar en todos los pacientes profilaxis antiviral para virus Herpes simple o virus Varicela zóster. Se sugiere la utilización de aciclovir o similar durante los primeros 6-12 meses del trasplante.
- ▶ Se recomienda profilaxis antibacteriana en pacientes con evidencia de mucositis o alteración de las barreras protectoras.
- ▶ Se recomienda profilaxis antifúngica en pacientes con evidencia de destrucción de las barreras protectoras por mucositis o diarreas. Se sugiere fluconazol o similar.

- ▶ Se recomienda profilaxis de la infección por Pjirovecci en todos los pacientes. Se sugiere cotrimoxazol 160/800mg vía oral 3 veces por semana aunque su uso está contraindicado en pacientes con alto riesgo de mielotoxicidad. En estos casos, alternativamente, puede usarse pentamidina vía inhalada 300mg/28 días.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se puede valorar prevención del síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOSH) / enfermedad venooclusiva hepática (EVO) post-trasplante cuando el régimen de acondicionamiento contiene busulfán. Se recomienda ácido ursodesoxicólico 12mg/kg/d vía oral en 2-3 dosis.
- ▶ Es necesario el uso de fármacos anticonvulsiantes para disminuir las convulsiones asociadas al busulfán. El fármaco con mayor descripción de utilización en la bibliografía es la fenitoína, aunque cada vez más se está utilizando el levetiracetam o benzodiacepinas.
- ▶ Se recomienda monitorización del dolor en pacientes receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En caso de precisar tratamiento revisar posibles interacciones. Tener en cuenta la interacción entre paracetamol y busulfán.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal.
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Análisis de electrolitos completo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Glucemia
- ▶ Reacciones adversas presentadas
- ▶ Embarazo

AJUSTE DE DOSIS

Peso:

Peso real	Melfalán	Busulfán
Peso real $\geq$ 125% al Peso ideal	Usar en el cálculo de la dosis el peso ajustado	Usar en el cálculo de la dosis el peso ajustado

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Melfalán	Busulfán
>30-40 mL/min	Sin cambios	Sin cambios
<30-40 mL/min	Individualizar dosis a 100 mg/m ² día -2 en función de la respuesta del paciente al tratamiento de inducción y de la edad del paciente.	Sin cambios

Función hepática

	Melfalán	Busulfán
Elevación bilirrubina y ALT/AST	Sin cambios	Sin cambios. No se requiere ajuste de dosis por función hepática. Utilizar con precaución en caso de bilirrubina y ALT/AST muy elevadas.

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Forma de administración:
 - Melfalán: se administra por vía intravenosa durante 15-30 min.
 - Busulfán: infusión intravenosa de 3 horas vía central. Busulfán es incompatible con materiales de policarbonato.
 - Se recomienda monitorizar farmacocinéticamente la administración de busulfán.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ Los fármacos mielosupresores pueden incrementar el efecto mielosupresor de melfalán y busulfán.

Interacciones con busulfán:

	Interacción	Recomendación
Antifúngicos triazoles	Incrementan la concentración de busulfán.	Iniciar profilaxis antifúngica con azoles al finalizar la quimioterapia de acondicionamiento.
Digoxina vía oral	La mucositis/estomatitis del tracto digestivo producida por los agentes antineoplásicos a dosis altas pueden disminuir la absorción de digoxina.	Monitorización y valorar el paso a vía intravenosa.
Fenitoína	Disminuye las concentraciones de busulfán.	Monitorizar farmacocinéticamente la administración de busulfán o bien cambiar a otro fármaco anticonvulsivo.
Metronidazol	Incrementa la concentración de busulfán.	Considerar terapia alternativa.
Paracetamol	Incrementa la concentración de busulfán.	No administrar paracetamol antes (<72h) o durante el tratamiento con busulfán.

EFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Diarreas	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos. Monitorizar electrolitos.
Mucositis	Higiene bucal: cepillado suave más enjuagues con clorhexidina o Tomillo, solución bicarbonatada o enjuagues con lidocaina. Evitar enjuagues comerciales que tienen alcohol. Mantener los labios hidratados. En general indicar comidas frías/ templadas y blandas (según tolerancia).
Náuseas y vómitos.	Seguir la recomendación de profilaxis antiemética.
Riesgo de infecciones. Neutropenia.	Medidas higiénicas Seguir pauta de profilaxis prescrita. Medición frecuente de la temperatura corporal. Acudir inmediatamente al hospital en caso de fiebre (>38° C), escalofríos.
Trombopenia	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Alteraciones hepáticas. Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (Busulfán).	Considerar profilaxis con ácido ursodesoxicólico 12mg/kg/d vía oral en 2-3 dosis. Monitorización diaria de la función hepática, del peso del paciente y del perímetro abdominal. Considerar monitorizar farmacocinéticamente la administración de busulfán.
Alteraciones a nivel de sistema nervioso central.	Uso profiláctico de fármacos anticonvulsivos. Monitorizar al paciente.
Rash cutáneo (Busulfán)	Monitorización clínica. Usar champús y jabones suaves y crema hidratante.
Toxicidad pulmonar (Busulfán)	Monitorizar la aparición de tos no productiva y disnea.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

Se describen recomendaciones generales del paciente postransplantado al alta.

- ▶ Recomendaciones higiénicas y dietéticas.
- ▶ Explicar y revisar la medicación al alta y reforzar la adherencia.
- ▶ Recomendaciones para prevenir o mitigar, efectos secundarios que puedan aparecer relacionados con el tratamiento:
 - Mucositis:
 - Higiene bucal
 - Comidas frías y blandas
 - Dolor de cabeza:
 - Evitar la exposición a estímulos intensos: luz, ruido, olores.
 - Sequedad de ojos:
 - Hidratar los ojos frecuentemente con lágrimas artificiales o lavados con infusión fría de manzanilla.

- Sequedad de boca:
 - Si no se presenta ninguna lesión en la boca, se pueden chupar caramelos de limón.
 - Ingerir alimentos frescos y húmedos como gelatinas, gazpachos, cremas ligeras, batidos, espumas, mousses pueden ayudar a disminuir la sensación de boca seca.
- Náuseas y vómitos:
 - Ante la aparición de náuseas o vómitos evitar alimentos con sabores fuertes, muy ácidos o amargos u olores intensos. Seguir la recomendación de profilaxis antiemética.
- Diarreas:
 - Si se presentan diarreas, se recomienda una dieta astringente de bajo contenido de fibras y hidratación.

BIBLIOGRAFIA

- ▶ Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 2019;54(10):1525-1552.
- ▶ Sureda A, Bader P, Cesaro S et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2015;50(8):1037-56.
- ▶ Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(5):600-616.
- ▶ Badros A, Barlogie B, Siegel E, Morris C, Desikan R, Zangari M, Fassas A, Anaissie E, Munshi N, Tricot G. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients over the age of 70 years. Br J Haematol 2001;114(3):600-7.
- ▶ Child JA, Morgan GJ, Davies FE. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;348: 1875-83.
- ▶ Bladé J, Sureda A, Ribera JM. High dose therapy autotransplantation/intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial chemotherapy: definitive results from PETHEMA after a median follow-up of 66 months. Blood 2003; 102: 42a.
- ▶ Rosiñol L, Oriol A, Rios R, Sureda A, Blanchard MJ, Hernández MT, Martínez-Martínez R, Moraleda JM, Jarque I, Bargay J, Gironella M, de Arriba F, Palomera L, González-Montes Y, Martí JM, Krsnik I, Arguiñano JM, González ME, González AP, Casado LF, López-Anglada L, Paiva B, Mateos MV, San Miguel JF, Lahuerta JJ, Bladé J. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. Blood 2019;134(16): 1337-1345.
- ▶ Jung SH, Lee JJ, Kim JS, Min CK, Kim K, Choi Y, Eom HS, Joo YD, Kim SH, Kwak JY, Kang HJ, Lee JH, Lee HS, Mun YC, Moon JH, Sohn SK, Park SK, Park Y, Shin HJ, Yoon SS; Korean Multiple Myeloma Working Party. Phase 2 Study of an Intravenous Busulfan and Melphalan Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma (KMM150). Biol Blood Marrow Transplant 2018;923-929.
- ▶ Dalle JH, Giralt SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(3):400-9.
- ▶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis v.1.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

- ▶ Ficha técnica de Melfalan [consultado Enero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82087/FT_82087.html
- ▶ Ficha técnica de Busulfan [consultado Enero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81189/FT_81189.html
- ▶ eVIQ. Haematology and BMT [consultado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/search?searchtext=melfalan%20200>
- ▶ Cancer care Ontario: <https://www.cancercareontario.ca/en>
- ▶ BC cancer: <http://www.bccancer.bc.ca/>
- ▶ UpToDate: <https://www.uptodate.com/>

PROTOCOLO

FLUDARABINA BUSULFAN (FLU-BU)

USOS TERAPÉUTICOS

Tratamiento de acondicionamiento (intensificación) en pacientes de muy alto riesgo con Mieloma Múltiple elegibles para trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH).

ESQUEMA

Existen distintas opciones de pautas y hay variabilidad en los esquemas descritos en la bibliografía. Se describe el esquema para trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida (AIR).

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Busulfán	2,7 mg/kg	-6,-5,-4	IV
Fludarabina	30 mg/m ²	-9,-8, -7,-6,-5	IV

El día 0 corresponde a la infusión de los progenitores hematopoyéticos. El busulfán tiene un tiempo medio de eliminación de 2 a 3 horas. La fludarabina tiene una semivida de eliminación de 20 horas. Son necesarias al menos 5 semividas para eliminar aproximadamente el 97% de los fármacos y poder realizar la infusión de las células hematopoyéticas sin que éstas se vean afectadas por la quimioterapia.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Se recomienda profilaxis antiemética. El busulfán presenta un riesgo antiemético moderado y la fludarabina un riesgo antiemético mínimo. Los días en los que únicamente se administra la fludarabina no se requiere profilaxis antiemética de forma rutinaria. Para la pauta antiemética aguda y retardada los días en los que se administra busulfán se recomienda el uso de un 5HT3 AR (antagonista de los receptores 5HT3). La decisión de asociar esteroides será individualizada por paciente en función de la dificultad de control de las náuseas/vómitos. Se debe considerar que los corticoides pueden ser linfotóxicos, por lo que no se recomienda el uso de esteroides próximos a la infusión de progenitores hematopoyéticos. Se recomienda pautar un rescate con metoclopramida 10mg/8h durante la quimioterapia y durante 3 días post quimioterapia.
- ▶ Todos los pacientes deben recibir una adecuada hidratación, que no debe ser inferior a 2000 cc/m², sin embargo es importante reducir volumen de hidratación una vez finalizado el acondicionamiento para evitar sobrehidratación. Atención en pacientes con patología cardíaca y la necesidad de ajustar volumen.
- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Considerar en todos los pacientes profilaxis antiviral para virus Herpes simple o virus Varicela zóster. Se sugiere la utilización de aciclovir o similar durante los primeros 6-12 meses del trasplante.
- ▶ Se recomienda profilaxis antibacteriana en pacientes con evidencia de mucositis, alteración de las barreras de protección o neutropenia severa.
- ▶ Se recomienda profilaxis antifúngica en todos los pacientes sometidos a ALO-TPH. Iniciar la profilaxis al finalizar la quimioterapia de acondicionamiento.

- ▶ Se recomienda profilaxis de la infección por P.jirovecii en todos los pacientes. Se sugiere cotrimoxazol 160/800mg vía oral 3 veces por semana aunque su uso está contraindicado en pacientes con alto riesgo de mielotoxicidad. En estos casos, alternativamente, puede usarse pentamidina vía inhalada 300mg/28 días.
- ▶ Considerar profilaxis antivírica en pacientes portadores del virus de la hepatitis B (HBsAg o HBcoreAb positivo): tenofovir o similar.
- ▶ Se recomienda prevención del síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOSH) /enfermedad venooclusiva hepática (EVO) post-trasplante cuando el régimen de acondicionamiento contiene busulfán. Se recomienda ácido ursodesoxicólico 12mg/kg/d vía oral en 2-3 dosis.
- ▶ Se requiere el uso profiláctico de fármacos anticonvulsivos para prevenir convulsiones asociadas al busulfán. El fármaco con mayor descripción de utilización en la bibliografía es la fenitoína, aunque cada vez más se está utilizando el levetiracetam o benzodiacepinas.
- ▶ Se requiere el uso de profilaxis de la enfermedad del injerto contra el receptor (EICR) al tratarse de un ALO-TPH. La profilaxis de EICR se realizará siempre de acuerdo con el protocolo específico de trasplante. En caso de que el paciente no esté siguiendo ningún protocolo concreto se realizará la profilaxis según la fuente de progenitores, el tipo de donante y el acondicionamiento. En general los esquemas de inmunosupresión son una combinación de un inhibidor de calcineurina y un fármaco antiproliferativo.
- ▶ Se recomienda monitorización del dolor en pacientes receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. En caso de precisar tratamiento revisar posibles interacciones. Destacar la interacción entre paracetamol y busulfán.

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso, talla, superficie corporal.
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Función hepática
- ▶ Función cardíaca
- ▶ Función pulmonar
- ▶ Análisis de electrolitos completo
- ▶ Interacciones
- ▶ Serologías
- ▶ Signos de tromboembolismo
- ▶ Glucemia
- ▶ Reacciones adversas presentadas
- ▶ Embarazo

AJUSTE DE DOSIS

Peso:

Peso real	Fludarabina	Busulfán
Peso real $\geq$ 125% al Peso ideal	Usar en el cálculo de la dosis el peso ajustado	Usar en el cálculo de la dosis el peso ajustado

Función renal:

Aclaramiento de creatinina (mL/min)	Fludarabina	Busulfán
≥ 60 mL/min	Sin cambios	Sin cambios
45-60 mL/min	Administrar el 75% de la dosis de fludarabina (reducir un 25%)	Sin cambios
30-45 mL/min	Administrar el 60% de la dosis de fludarabina (reducir un 40%)	Sin cambios
< 30 mL/min	No se recomienda	Sin cambios

Función hepática

Fludarabina	Busulfán
No se requiere ajuste de dosis por función hepática. Utilizar con precaución en caso de bilirrubina y ALT/AST muy elevadas	No se requiere ajuste de dosis por función hepática. Utilizar con precaución en caso de bilirrubina y ALT/AST muy elevadas

ADMINISTRACIÓN

- ▶ Forma de administración:
 - Busulfán: infusión intravenosa de 3 horas vía central. Busulfán es incompatible con materiales de polí-carbonato.
 - Fludarabina: infusión intravenosa de 30 minutos.
 - Se recomienda monitorizar farmacocinéticamente la administración de busulfán.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- ▶ Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- ▶ Revisar interacciones entre los fármacos inmunosupresores empleados para la profilaxis de la EICR y el resto de medicación del paciente. En caso de aparición de eventos adversos, simplificar/modificar el tratamiento inmunosupresor, así como los fármacos concomitantes.
- ▶ Realizar monitorización de niveles de los fármacos inmunosupresores para identificar concentraciones elevadas de los fármacos, potencialmente tóxicas; o bajas, potencialmente subterapéuticas, con el fin de optimizar su eficacia y minimizar su toxicidad.
- ▶ Los fármacos mielosupresores pueden incrementar el efecto mielosupresor de fludarabina y busulfán.

Interacciones con busulfán:

	Interacción	Recomendación
Antifúngicos triazoles	Incrementan la concentración de busulfán	Iniciar profilaxis antifúngica con azoles al finalizar la quimioterapia de acondicionamiento.
Digoxina vía oral	La mucositis/estomatitis del tracto digestivo producida por los agentes antineoplásicos a dosis altas pueden disminuir la absorción de digoxina.	Monitorización y valorar el paso a vía intravenosa.
Fenitoína	Disminuye las concentraciones de busulfán	Monitorizar farmacocinéticamente la administración de busulfán o bien cambiar a otro fármaco anticonvulsionante.
Paracetamol	Incrementa la concentración de busulfán	No administrar paracetamol antes (<72h) o durante el tratamiento con busulfán.

EFFECTOS ADVERSOS

Efecto adverso	Recomendaciones
Diarreas	Dieta astringente, hidratación. En caso necesario, usar antidiarreicos. Monitorizar electrolitos.
Mucositis	Higiene bucal: cepillado suave más enjuagues con clorhexidina o Tomillo, solución bicarbonatada o enjuagues con lidocaina. Evitar enjuagues comerciales que tienen alcohol. Mantener los labios hidratados. En general indicar comidas frías/ templadas y blandas (según tolerancia).
Náuseas y vómitos.	Seguir la recomendación de profilaxis antiemética.
Riesgo de infecciones. Neutropenia	Medidas higiénicas Seguir pauta de profilaxis prescrita. Medición frecuente de la temperatura corporal. Acudir inmediatamente al hospital en caso de fiebre (>38° C), escalofríos.
Trombopenia	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Alteraciones hepáticas. Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (Busulfán)	Realizar profilaxis con ácido ursodesoxicólico 12mg/kg/día vía oral en 2-3 dosis. Monitorización diaria de la función hepática, del peso del paciente y del perímetro abdominal. Considerar monitorizar farmacocinéticamente la administración de busulfán.
Alteraciones a nivel de sistema nervioso central. Insomnio, dolor de cabeza, convulsiones (Busulfán)	Uso profiláctico de fármacos anticonvulsivos. Monitorizar al paciente.
Rash cutáneo (Busulfán)	Monitorización clínica. Usar champú y jabones suaves y crema hidratante.
Toxicidad pulmonar (Busulfán)	Monitorizar la aparición de tos no productiva y disnea.
Toxicidad renal (debido a fármacos inmunosupresores)	En caso de aparición de toxicidades graves como la insuficiencia renal se debería actuar de forma individualizada.

EDUCACIÓN AL PACIENTE

Se describen recomendaciones generales del paciente postransplantado al alta.

- ▶ Recomendaciones higiénicas y dietéticas.
- ▶ Explicar y revisar la medicación al alta y reforzar la adherencia. Seguir los controles de monitorización de niveles de los fármacos inmunosupresores.
- ▶ Recomendaciones para prevenir o mitigar, efectos secundarios que puedan aparecer relacionados con el tratamiento:
 - Mucositis:
 - Higiene bucal
 - Comidas frías y blandas
 - Dolor de cabeza:
 - Evitar la exposición a estímulos intensos: luz, ruido, olores.
 - Sequedad de ojos:
 - Hidratar los ojos frecuentemente con lágrimas artificiales o lavados con infusión fría de manzanilla.
 - Sequedad de boca:
 - Si no se presenta ninguna lesión en la boca, se pueden chupar caramelos de limón.
 - Ingerir alimentos frescos y húmedos como gelatinas, gazpachos, cremas ligeras, batidos, espumas, mousses pueden ayudar a disminuir la sensación de boca seca.
 - Náuseas y vómitos:
 - Ante la aparición de náuseas o vómitos evitar alimentos con sabores fuertes, muy ácidos o amargos u olores intensos. Seguir la recomendación de profilaxis antiemética.
 - Diarreas:
 - Si se presentan diarreas, se recomienda una dieta astringente de bajo contenido de fibras y hidratación.

BIBLIOGRAFIA

- ▶ Duarte RF, Labopin M, Bader P, Basak GW, Bonini C, Chabannon C et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Bone Marrow Transplant 2019;54(10):1525-1552.
- ▶ Sureda A, Bader P, Cesaro S et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. Bone Marrow Transplant 2015; 50(8):1037-56.
- ▶ Bubalo J, Carpenter PA, Majhail N, et al. Conditioning chemotherapy dose adjustment in obese patients: a review and position statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation practice guideline committee. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(5):600-616.
- ▶ Child JA, Morgan GJ, Davies FE. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003; 348: 1875-83.
- ▶ Bladé J, Sureda A, Ribera JM. High dose therapy autotransplantation/intensification versus continued conventional chemotherapy in multiple myeloma patients responding to initial chemotherapy: definitive results from PETHEMA after a median follow-up of 66 months. Blood 2003; 102: 42a.

- ▶ Dalle JH, Giralto SA. Hepatic Veno-Occlusive Disease after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Risk Factors and Stratification, Prophylaxis, and Treatment. Biol Blood Marrow Transplant 2016; 22(3): 400-9.
- ▶ National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis v.1.2021. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
- ▶ Ficha técnica de Melfalan [consultado Enero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82087/FT_82087.html
- ▶ Ficha técnica de Busulfan [consultado Enero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81189/FT_81189.html
- ▶ eVIQ. Haematology and BMT [consultado Enero 2021]. Disponible en: <https://www.eviq.org.au/search?searchtext=melphalan%20200>
- ▶ Cancer care Ontario: <https://www.cancercareontario.ca/en>
- ▶ BC cancer: <http://www.bccancer.bc.ca/>
- ▶ UpToDate: <https://www.uptodate.com/>

PROTOCOLO

CICLOFOSFAMIDA- DEXAMETASONA

INDICACIÓN

Tratamiento paliativo de pacientes adultos con mieloma múltiple.

ESQUEMA

Existen distintas pautas de este esquema. Describimos las más habituales en nuestro entorno.

OPCIÓN 1:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos cada 21 días , hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable			
Ciclofosfamida	15 mg/Kg o 1000 mg	1	Intravenosa
Dexametasona ^(a)	40 mg	1-4	Oral/intravenosa

^a Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

OPCIÓN 2:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos cada 28 días , hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable			
Ciclofosfamida	50 mg	1-28	Oral
Dexametasona ^(a)	4 mg	A días alternos	Oral

^a Puede ser necesario utilizar pautas alternativas ajustadas al paciente.

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Potencial emetógeno moderado (opción 1) y bajo (opción 2).

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Interacciones
- ▶ Hemograma
- ▶ Electrolitos

- ▶ Función renal
- ▶ Cistitis hemorrágica
- ▶ Función hepática
- ▶ Glucemia
- ▶ Monitorizar signos y síntomas de toxicidad pulmonar. Si neumonitis, considerar test de función pulmonar para valorar su gravedad.
- ▶ Monitorizar función cardiaca en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiaca preexistente.
- ▶ Reacciones adversas presentadas
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)

AJUSTE DE DOSIS

Edad:

Edad	Ciclofosfamida	Dexametasona
>75 años	Sin cambios	20 g/día ⁽¹⁾

¹ En el caso de la opción 1.

Peso:

Variación de peso	Ciclofosfamida ⁽¹⁾	Dexametasona
> 10%	Recalcular dosis	Sin cambios

¹ En caso de la opción 1.

Función renal:

Aclaramiento creatinina	Ciclofosfamida	Dexametasona
≥ 10 mL/min	Sin cambios ⁽¹⁾	Sin cambios
< 10 mL/min	50% dosis ⁽¹⁾	

¹ Usar con precaución en caso de insuficiencia renal grave. En caso de diálisis, administrar después la diálisis. Algunos autores recomiendan administrar un 75% de la dosis.

Función hepática:

Bilirrubina	Ciclofosfamida ⁽¹⁾	Dexametasona
< 3,1mg/dL	Sin cambios	Sin cambios
3,1-5 mg/dL	75% dosis ⁽¹⁾	

¹ Utilizar con precaución en caso de insuficiencia hepática grave ya que podría asociarse a una reducción de la activación de la ciclofosfamida y por tanto reducir su eficacia.

Hemograma:

Neutropenia ⁽¹⁾	Ciclofosfamida	Dexametasona
Neutrófilos	<1 x 10 ⁹ /L: Considerar retrasar el tratamiento	Sin cambios

¹ Considerar el uso de filgrastim si está clínicamente indicado.

Trombocitopenia	Ciclofosfamida	Dexametasona
Plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /L: Considerar interrumpir hasta recuperación	Sin cambios

Pueden ser necesarios ajustes de dosis durante el tratamiento por otras reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

► Ciclofosfamida:

- Se administra por vía intravenosa o por vía oral.

En el caso de la administración intravenosa:

- Administrar preferiblemente en perfusión intravenosa intermitente para evitar la congestión nasal, dolor de cabeza, molestar facial o quemazón en el cuero cabelludo que suele asociarse con formas de administración más rápidas como la vía intravenosa directa.

En el caso de la vía oral:

- Los comprimidos deben tomarse enteros, preferiblemente con agua.
- Puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío.
- Tomar preferentemente por la mañana.
- En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si ha pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar dosis)
- Se recomienda la ingesta de 2 a 3 litros de líquido por vía oral durante las 24 horas posteriores a cada dosis para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica.

► Dexametasona:

- Se administra por vía oral.
- Tomar preferentemente por la mañana.
- Tomar con alimentos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- El uso concomitante de dexametasona con inductores o inhibidores del CYP 3A4 puede requerir ajustes de dosis.
- El uso concomitante de ciclofosfamida con inductores o inhibidores del citocromo P450 puede comprometer su eficacia o aumentar su toxicidad.

- ▶ Evitar el pomelo y el zumo de pomelo 48 horas antes del tratamiento con ciclofosfamida y el día del tratamiento.
- ▶ Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen hiperglicemia.

EFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos	Recomendaciones
Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), escalofríos. Medidas higiénicas.
Moderadamente emetógeno	Medidas higiénico-dietéticas Seguir recomendaciones para esquemas moderadamente emetógenos (en el caso de la opción 1)
Cistitis hemorrágica	Evitar que el fármaco quede retenido en la vejiga: se recomienda beber 2-3 litros de agua y no tomar después de las 15 h.
Pérdida de cabello	Evitar el uso de tintes y secadores de pelo porque pueden favorecer la debilidad del folículo piloso.
Dificultad respiratoria, dolor en el pecho	Acudir a urgencias

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- ▶ Explicar cómo guardar y eliminar los fármacos.
- ▶ Si la ciclofosfamida se administra por vía oral:
 - Mantener en su envase original, a temperatura ambiente, protegido del calor y de la humedad.
 - Explicar el esquema de tratamiento.
 - Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
 - Dexametasona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
 - Ciclofosfamida oral: tomar por la mañana. Importante remarcar que se debe beber 2-3 litros de agua para evitar retención en la vejiga.
 - Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos. Tener en cuenta que:
 - En el caso de la ciclofosfamida se recomienda evitar el pomelo y el zumo de pomelo 48 horas antes del tratamiento y el día del tratamiento.
 - Preguntar activamente sobre alergias
 - En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.

- Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y un período de 12 meses después de su suspensión. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos.

ADHERENCIA

Para ciclofosfamida intravenosa:

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamiento.

Para ciclofosfamida oral y dexametasona:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).
- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ British Columbia Cancer Agency. Cyclophosphamide monograph [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/Drug%20Index/Cyclophosphamide_monograph_1June2013_formatted.pdf
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Dexamethasone monograph [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Dexamethasone_monograph_1June2013_formatted.pdf
- ▶ Ficha técnica de Ciclofosfamida [consultado Febrero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33214/FT_33214.pdf
- ▶ Cyclophosphamide: Drug information. UpToDate® 2020.
- ▶ Cyclophosphamide weekly. [consultado Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.royalsurrey.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n6799.pdf&ver=16308>
- ▶ ICO-ICS praxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple [consultado Marzo 2021]. Disponible en: <http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxis-Mielomacast.pdf>.
- ▶ Constans Cots M, González Medina I, López Sánchez R, Marcos Pascua P, Parody Porras R, Ribera Santasusana JM, Tena Aniés J. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. 6ª edición. Barcelona. Ed: Dr. Ramon Salinas i Argente. 2014.

PROTOCOLO

CICLOFOSFAMIDA- PREDNISONA

INDICACIÓN

Tratamiento paliativo de pacientes adultos con mieloma múltiple.

ESQUEMA

Existen distintas pautas de este esquema. Describimos la pauta más habitual en nuestro entorno.

OPCIÓN 1:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos cada 21 días , hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable			
Ciclofosfamida	15 mg/Kg o 1000 mg	1	Intravenosa
Prednisona	100 mg	1-5	Oral/intravenosa

OPCIÓN 2:

FÁRMACO	DOSIS	DÍAS	VÍA
Ciclos cada 28 días , hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable			
Ciclofosfamida	50 mg	1-28	Oral
Prednisona	50 mg	A días alternos	Oral

MEDICACIÓN DE SOPORTE

- ▶ Se recomienda protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones o antagonistas H2).
- ▶ Potencial emetógeno moderado (opción 1) y bajo (opción 2).

PACIENTE

Comprobar:

- ▶ Edad
- ▶ Sexo
- ▶ Parámetros antropométricos: peso
- ▶ ECOG
- ▶ Comorbilidades
- ▶ Alergias
- ▶ Interacciones
- ▶ Hemograma
- ▶ Función renal
- ▶ Electrolitos
- ▶ Cistitis hemorrágica
- ▶ Función hepática

- ▶ Glucemia
- ▶ Monitorizar signos y síntomas de toxicidad pulmonar. Si neumonitis, considerar test de función pulmonar para valorar su gravedad.
- ▶ Monitorizar función cardiaca en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiaca preexistente.
- ▶ Reacciones adversas presentadas
- ▶ Calcemia
- ▶ Componente monoclonal (sangre y orina)

AJUSTE DE DOSIS

Peso:

Variación de peso	Ciclofosfamida ⁽¹⁾	Prednisona
> 10%	Recalcular dosis	Sin cambios

¹ En el caso de la opción 1

Función renal:

Aclaramiento creatinina	Ciclofosfamida	Prednisona
≥ 10 mL/min	Sin cambios ⁽¹⁾	Sin cambios
< 10 mL/min	50% dosis ⁽¹⁾	

¹ Usar con precaución en caso de insuficiencia renal grave. En caso de diálisis, administrar después la diálisis. Algunos autores recomiendan administrar un 75% de la dosis.

Función hepática:

Bilirrubina	Ciclofosfamida ⁽¹⁾	Prednisona
< 3,1mg/dL	Sin cambios	Sin cambios
3,1-5 mg/dL	75% dosis ⁽¹⁾	

¹ Utilizar con precaución en caso de insuficiencia hepática grave ya que podría asociarse a una reducción de la activación de la ciclofosfamida y, por tanto, reducir su eficacia.

Hemograma:

Neutropenia ⁽¹⁾	Ciclofosfamida	Prednisona
Neutrófilos	<1 x 10 ⁹ /L: Considerar retrasar el tratamiento	Sin cambios

¹ Considerar el uso de filgrastim si está clínicamente indicado

Trombocitopenia	Ciclofosfamida	Prednisona
Plaquetas	< 50 x 10 ⁹ /L: Considerar interrumpir hasta recuperación	Sin cambios

Pueden ser necesarios ajustes de dosis durante el tratamiento por otras reacciones adversas (consultar la ficha técnica de los fármacos u otras bases de datos de medicamentos).

ADMINISTRACIÓN

► Ciclofosfamida:

- Se administra por vía intravenosa o por vía oral.

En el caso de la administración intravenosa:

- Administrar preferiblemente en perfusión intravenosa intermitente para evitar la congestión nasal, dolor de cabeza, molestar facial o quemazón en el cuero cabelludo que suele asociarse con formas de administración más rápidas como la vía intravenosa directa.

En el caso de la vía oral:

- Los comprimidos deben tomarse enteros, preferiblemente con agua.
 - Puede tomarse con alimentos o con el estómago vacío.
 - Tomar preferentemente por la mañana.
 - En caso de olvido de una dosis, se puede tomar dentro de las 12 horas siguientes. Si ha pasado más de 12 horas, tomar la dosis al día siguiente a la hora habitual (nunca doblar dosis)
 - Se recomienda la ingesta de 2 a 3 litros de líquido por vía oral durante las 24 horas posteriores a cada dosis para reducir el riesgo de cistitis hemorrágica.
- ### ► Prednisona:
- Se administra por vía oral.
 - Tomar preferentemente por la mañana.
 - Tomar con alimentos.

MEDICACIÓN CONCOMITANTE

- Revisar la medicación, incluyendo la que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos dietéticos.
- El uso concomitante de prednisona con inductores o inhibidores enzimáticos puede afectar a su eficacia.
- El uso concomitante de ciclofosfamida con inductores o inhibidores del citocromo P450 puede comprometer su eficacia o aumentar su toxicidad.
- Evitar el pomelo y el zumo de pomelo 48 horas antes del tratamiento con ciclofosfamida y el día del tratamiento.
- Hay que tener precaución cuando se administran de forma concomitante fármacos que producen hiperglicemia.

EFECTOS ADVERSOS

Efectos adversos	Recomendaciones
Trombocitopenia (aumento del riesgo de sangrado)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de moratón inusual y sangrado mayor. Precaución al utilizar objetos cortantes Utilizar cepillos de dientes suaves.
Neutropenia (aumento del riesgo de infecciones)	Acudir inmediatamente al hospital en caso de fiebre (>38° C), escalofríos. Medidas higiénicas.

Efectos adversos	Recomendaciones
Moderadamente emetógeno	Medidas higiénico-dietéticas Seguid recomendaciones para esquemas moderadamente emetógenos (en el caso de la opción 1)
Cistitis hemorrágica	Evitar que el fármaco quede retenido en la vejiga: se recomienda beber 2-3 litros de agua y no tomar después de las 15 h.
Pérdida de cabello	Evitar el uso de tintes y secadores de pelo porque pueden favorecer la debilidad del folículo piloso Evitar la exposición solar.
Dificultad respiratoria, dolor al pecho	Acudir a urgencias

EDUCACIÓN AL PACIENTE

- Explicar cómo guardar y eliminar los fármacos.

Si la ciclofosfamida se administra por vía oral:

- Mantener en su envase original, a temperatura ambiente, protegido del calor y de la humedad.
- Explicar el esquema de tratamiento.
- Explicar circuito y lugares de recogida/administración de la medicación.
- Prednisona: se recomienda tomar por la mañana. Importante remarcar solo los días que debe tomarlo.
- Preguntar activamente sobre la toma de medicación que no requiere prescripción médica y medicina complementaria y alternativa /suplementos. Tener en cuenta que:
 - En el caso de la ciclofosfamida se recomienda evitar el pomelo y el zumo de pomelo 48 horas antes del tratamiento y el día del tratamiento.
- Preguntar activamente sobre alergias
- En pacientes diabéticos, advertir que se puede modificar la glucemia y puede ser necesario realizar ajustes de su tratamiento antidiabético.
- Las pacientes en edad fértil (y/o sus parejas) deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y un período de 12 meses después de su suspensión. Los pacientes hombres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses tras finalizar el tratamiento, si su pareja está embarazada o en edad fértil y no utiliza métodos anticonceptivos efectivos.

ADHERENCIA

Para ciclofosfamida intravenosa:

- Valorar el grado de asistencia a los tratamientos: seguimiento de visitas/tratamiento.

Para ciclofosfamida oral y prednisona:

- Valorar el grado de comprensión de cada punto (repetición por parte del paciente de cómo debe tomar la medicación).
- Valorar un refuerzo de la información en futuras visitas o de material de soporte adicional (ej. calendario de administración).
- Valorar el grado de adherencia al tratamiento.
- Estratificar al paciente: ver herramienta de estratificación del paciente oncológico y hematológico:
<https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>

BIBLIOGRAFÍA

- ▶ British Columbia Cancer Agency. Cyclophosphamide monograph [consultado Diciembre 2020]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/Drug%20Index/Cyclophosphamide_monograph_1June2013_formatted.pdf
- ▶ British Columbia Cancer Agency. Prednisone monograph [consultado Febrero 2021]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Prednisone%20handout.pdf>
- ▶ Ficha técnica de Ciclofosfamida [consultado Febrero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/33214/FT_33214.pdf
- ▶ Ficha técnica de Prednisona [consultado Febrero 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/70108/FT_70108.pdf
- ▶ Cyclophosphamide: Drug information. UpToDate® 2020.
- ▶ Cyclophosphamide weekly. [consultado Febrero 2021]. Disponible en: <https://www.royalsurrey.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n6799.pdf&ver=16308>
- ▶ ICO-ICS praxis para el tratamiento médico y con irradiación del mieloma múltiple. [consultado Marzo 2021]. Disponible en: <http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICO-ICS-Praxis-Mieloma-cast.pdf>.
- ▶ Constans Cots M, González Medina I, López Sánchez R, Marcos Pascua P, Parody Porras R, Ribera Santasusana JM, Tena Aniés J. Pautas de quimioterapia en hemopatías malignas. 6ª edición. Barcelona. Ed: Dr. Ramon Salinas i Argente. 2014.

CON LA COLABORACIÓN DE:

abbvie

AMGEN

AstraZeneca

CLINIGEN

gsk

Incyte

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
JOHNSON & JOHNSON

MSD
INVENTING FOR LIFE

Pfizer

VIFOR
PHARMA

GYOWA KIRIN