

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	BORTEZOMIB 3,5 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección IV
Fortaleza:	3,5 mg/bulbo
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	BDR PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL PVT. LTD, Mumbai, India.
Número de Registro Sanitario:	M-21-005-L01
Fecha de Inscripción:	3 de marzo de 2021.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Bortezomib	3,5 mg
Manitol	
Alcohol butil terciario	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

Para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido por lo menos una terapia anterior.

Contraindicaciones:

Bortezomib se contraindica en pacientes con hipersensibilidad a Bortezomib, al boro o al manitol.

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Bortezomib se debe administrar bajo supervisión de un médico experimentado en el uso de la terapia antineoplásica.

Neuropatía periférica: El tratamiento de Bortezomib causa una neuropatía periférica que es predominantemente sensorial. Sin embargo, se han reportado casos de neuropatía

periférica sensorial y motora severa. Los pacientes con síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o sensación de ardor en los pies o manos) y/o signos de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento de la neuropatía periférica (incluyendo = Grado 3) durante el tratamiento con Bortezomib. Los pacientes deben ser supervisados para los síntomas de neuropatía, tales como sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad.

Hipotensión: La incidencia de hipotensión (postural, ortostática e hipotensión NOS.) fue del 13%. Estos eventos se han observado a través de la terapia. Se debe tener precaución al tratar a pacientes con una historia de síncope, pacientes que reciben medicamentos que se conocen que pueden estar asociados con la hipotensión y en los pacientes que están deshidratados.

Desórdenes cardíacos: Se han reportado desarrollo agudo o exacerbación de la insuficiencia cardíaca congestiva y el inicio de la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda, incluyendo informes en pacientes sin factores de riesgo para la disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. Los pacientes con factores de riesgo existente para la enfermedad cardíaca deben ser supervisados de cerca.

Eventos adversos gastrointestinales: El tratamiento de Bortezomib puede causar náuseas, diarreas, estreñimiento y vómitos a veces requiriendo el uso de antieméticos y medicamentos antidiarreicos. La reposición de líquido y electrolitos se debe administrar para prevenir la deshidratación.

Trombocitopenia/Neutropenia: Bortezomib se asocia a trombocitopenia y neutropenia que siguen un patrón cíclico con nadires que ocurren siguiendo la dosis pasada de cada ciclo y típicamente recuperándose antes de la iniciación del ciclo subsecuente. Los pacientes que experimentan trombocitopenia pueden requerir cambios en la dosis y el esquema de Bortezomib.

Eventos hepáticos: Los casos de insuficiencia hepática aguda se han reportado en los pacientes que recibían medicamentos concomitantes múltiples y con condiciones médicas subyacentes graves. Otros eventos hepáticos reportados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y hepatitis. Tales cambios pueden ser reversibles sobre la discontinuación de Bortezomib.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bortezomib en niños.

Uso geriátrico

No se observó ninguna diferencia global en la seguridad o eficacia entre los pacientes de 65 años de edad o más y los pacientes más jóvenes que recibían Bortezomib; pero no puede ser eliminada la existencia de una mayor sensibilidad en algunos individuos más ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Bortezomib no es influenciada por el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de la dosis de Bortezomib para los pacientes con insuficiencia renal. Debido a que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib, el fármaco debe ser administrado después del procedimiento de diálisis.

Pacientes con diabetes

Durante los ensayos clínicos, fueron reportados hipoglucemia e hiperglucemia en los pacientes diabéticos que recibían hipoglicemiantes orales. Los pacientes en tratamiento con agentes antidiabéticos orales que reciben el tratamiento de Bortezomib pueden requerir una monitorización cercana de sus niveles de glucosa en sangre y el ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.

No se debe administrar por vía intratecal. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab. Se debe considerar la profilaxis antiviral.

Convulsiones En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones. Los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Efectos indeseables:

Las reacciones adversas siguientes también se discuten en otras secciones del etiquetado:

Neuropatía periférica

Hipotensión

Desórdenes cardíacos

Desórdenes pulmonares

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES).

Reacciones adversas gastrointestinales

Trombocitopenia/Neutropenia

Síndrome de Lisis del Tumor

Reacciones adversas hepáticas

Herpes zóster Neumonía, Deshidratación, Hipopotasemia, Hiponatremia, Glucemia anormal, Hipocalcemia, Alteraciones enzimáticas, Dolor musculoesquelético, Espasmos musculares, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular, Insuficiencia renal.

Posología y modo de administración:

Reconstitución/Preparación para la Administración Intravenosa:

Se debe utilizar una técnica aséptica apropiada. Reconstituir solamente con cloruro de sodio 0.9%. El producto reconstituido debe ser una solución clara e incolora.

Para cada bulbo de una sola dosis de 3.5 mg de Bortezomib reconstituir con el volumen siguiente de cloruro de sodio 0.9% basado en la vía de administración:

Volúmenes de la reconstitución y concentración final para la administración intravenosa.

Vía de Administración	Bortezomib (mg/bulbo)	Diluyente Cloruro de sodio 0.9%	Concentración final de Bortezomib (mg/mL)
Intravenosa	3.5 mg	3.5 mL	1 mg/mL
	1 mg	1 mL	1 mg/mL

Estabilidad:

Bortezomib no contiene ningún preservante antimicrobiano. Bortezomib reconstituido se debe administrar inmediatamente después de su preparación. El material reconstituido se puede almacenar en el bulbo original y/o jeringuilla antes de la administración. El producto se puede almacenar hasta 8 horas en una jeringuilla; sin embargo, el tiempo de

almacenamiento total para el material reconstituido no debe exceder las 8 horas cuando está expuesto a luz normal de interior.

Posología.

La cantidad de fármaco contenido en un bulbo (3.5 mg) puede exceder la dosis generalmente requerida. Se debe tener precaución en el cálculo de la dosis para prevenir la sobredosis.

La dosis recomendada es de 1.3 mg/m²/dosis administrados en 3 a 5 segundos como inyección intravenosa en bolo dos veces semanalmente por 2 semanas (Días 1,4,8, y 11) seguidos por un periodo de descanso de diez días (Días 12-21). Para la terapia extendida de más de 8 ciclos, Bortezomib se puede administrar en el esquema estándar o en un horario de mantenimiento de una vez a la semana por 4 semanas (Días 1,8,15, y 22) seguido por un periodo de descanso de 13 días (Días 23 a 35). Por lo menos 72 horas deben transcurrir entre las dosis consecutivas de Bortezomib.

Modificación de la Dosis y Reinicio de la Terapia

La terapia con Bortezomib debe ser retenida en el inicio de cualquier toxicidad Grado 3 no-hematológica o Grado 4 hematológica, excepto la neuropatía según lo discutido abajo. Una vez que los síntomas de toxicidad han resuelto, la terapia con Bortezomib se puede reiniciar a una dosis reducida al 25% (1.3 mg/m²/dosis reducida a 1.0 mg/m²/dosis; 1.0 mg/m²/dosis reducido a 0.7 mg/m²/dosis).

Modificación de Dosis Recomendada para Bortezomib relacionado con el Dolor Neuropático y/o Neuropatía Sensorial Periférica	
Severidad de la Neuropatía Periférica Signos y Síntomas	Modificación de dosis y Régimen
Grado 1 (parestias y/o pérdida de los reflejos) sin dolor o pérdida de la función	No se realiza modificación
Grado 1 con dolor o Grado 2 (interfiere en la función, pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducción de Bortezomib a 1.0 mg/m ²
Grado 2 con dolor o grado 3 (interfiere con las actividades de la vida diaria)	Retener la terapia con Bortezomib hasta que se haya resuelto la toxicidad. Cuando la toxicidad es eliminada reiniciar el tratamiento con Bortezomib a una dosis reducida de 0.7 mg/m ² y cambiar el esquema de tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (neuropatía sensorial o motora con peligro para la vida o lleva a la parálisis)	Descontinuar Bortezomib.
Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Frecuentes CTCAE v3.0 del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)	

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Estudios *in vitro* indican que bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Basado en la contribución limitada (7%) de CYP2D6 al metabolismo del bortezomib, no se espera que el fenotipo metabolizante pobre del CYP2D6 afecte la disposición general del bortezomib.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor CYP3A4, en la farmacocinética del bortezomib (inyectado intravenosamente), demostró un incremento medio en el ABC de bortezomib de 35% (CI_{90%} [1.032 a 1.772]) basado en los datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben monitorearse estrechamente cuando se administre bortezomib en combinación con inhibidores CYP3A4 potentes (ej. ketoconazol, ritonavir).

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de omeprazol, un potente inhibidor CYP2C19, en la farmacocinética del bortezomib (inyectado intravenosamente) no hubo efecto significativo en la farmacocinética del bortezomib basado en los datos de 17 pacientes.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de rifampicina, un potente inductor CYP3A4, en la farmacocinética del bortezomib (inyectado intravenosamente), demostró una reducción media en el ABC de bortezomib de 45% basado en los datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de bortezomib con inductores fuertes CYP3A4 (ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e Hierba de San Juan) no se recomienda ya que su eficacia puede reducirse.

En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de dexametasona, un inductor débil de CYP3A4, en la farmacocinética del bortezomib (inyectado intravenosamente), no hubo efecto significativo en la farmacocinética del bortezomib basado en los datos de 7 pacientes.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de melfalán y prednisona en la farmacocinética del bortezomib (inyectado intravenosamente), demostró un incremento medio en el ABC de bortezomib de 17% basado en los datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos clínicos, fueron poco comunes hipoglucemia e hiperglucemia y se reportaron comúnmente en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes con agentes antidiabéticos orales que reciben tratamiento con bortezomib requieren un monitoreo estrecho de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de sus antidiabéticos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo Categoría D

Bortezomib se debe evitar en mujeres en edad fértil y Bortezomib no fue teratogénico cuando fueron conducidos los estudios de toxicidad en ratas y conejos.

No se ha conducido ninguno estudio de transferencia placentaria con Bortezomib. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Lactancia materna

No se conoce si bortezomib es excretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al riesgo potencial de reacciones adversas graves del bortezomib en los lactantes, se debe tomar una decisión si continuar la lactancia o continuar con el fármaco, considerando la importancia del fármaco para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No procede.

Sobredosis:

No hay antídoto específico conocido para la sobredosificación con Bortezomib. En seres humanos, se han reportado en más de dos ocasiones resultados fatales después de la administración de la dosis terapéutica recomendada, que fueron asociados con inicio agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia. En caso de sobredosificación, se deben monitorizar los signos vitales del paciente y administrar medidas de soporte

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XX32

Grupo Farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, Agentes antineoplásicos, Otros agentes neoplásicos.

Mecanismo de acción:

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad de la quimotripsina de la proteasoma 26S en células mamíferas. Bortezomib es un ácido borónico dipéptido sintético nuevo con una alta especificidad para proteasoma 26S y un inhibidor de primera línea para proteasoma con actividad antitumoral. La consecuencia de inhibir la proteasoma aun genera cierta especulación: la proteína P27 es un regulador crítico del ciclo celular, y la degradación de P27 es realmente la inhibición proteasoma prevenida por la inhibición de la proteasoma 26S.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Después de una inyección intravenosa en bolo de una dosis de 1.3 mg/m² a pacientes (n = 14 para intravenoso) con mieloma múltiple, la exposición sistémica total después de la administración de dosis repetidas (ABC) fue equivalente para la administración intravenosa.

El rango geométrico promedio del ABC fue de 0.99 e intervalos de confianza del 90% fueron entre 80.18% - 122.80%.

Después de la administración intravenosa de dosis de 1 mg/m² y 1.3 mg/m² a 24 pacientes con mieloma múltiple (n=12, por cada nivel de dosis), las concentraciones máximas promedios en plasma de Bortezomib (C_{máx}) después de la primera dosis (Día 1) fue de 57 y 112 ng/mL, respectivamente. En dosis subsecuentes, cuando fue administrado dos veces semanalmente, las concentraciones máximas promedios en plasma observadas se extendieron a partir de 67 a 106 ng/mL para la dosis de 1 mg/m² y 89 a 120 ng/mL para la dosis de 1.3 mg/m².

La vida media de eliminación de bortezomib a partir de múltiples dosis se extendió desde 40 a 193 horas después de la dosis de 1 mg/m² y 76 a 108 horas después de la dosis de 1.3 mg/m². El aclaramiento promedio fue de 102 y 112 L/h después de la primera dosis para las dosis de 1 mg/m² y de 1.3 mg/m², respectivamente y se extendió entre 15 a 32 L/h a partir de las dosis subsecuentes para las dosis de 1 y 1.3 mg/m², respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución de bortezomib como un solo agente no fue determinado a la dosis recomendada en los pacientes con mieloma múltiple. La unión de bortezomib a las proteínas del plasma humano tuvo un promedio del 83% sobre un rango de concentración de 100 a 1000 ng/mL.

Metabolismo

Los estudios in vitro indican que Bortezomib es principalmente metabolizado oxidativamente a través de la vía de las enzimas del citocromo P450. La ruta metabólica principal es deboronación para formar los metabolitos deboronados, que experimenta posteriormente la hidroxilación a varios metabolitos, estos metabolitos deboronados de Bortezomib son inactivos.

Eliminación

La vía de eliminación de Bortezomib no se ha caracterizado en seres humanos.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Bortezomib es un potente agente citotóxico y tanto el polvo como las soluciones deben manipularse con cuidado.

Debe evitarse la inhalación de los vapores o del polvo, así como el contacto con la piel y membranas mucosas, especialmente los ojos. Si ocurre contacto accidental con la piel o mucosas se debe irrigar copiosamente con agua durante 15 minutos y consultar inmediatamente con el médico.

No hay antídoto para una sobredosis con Bortezomib.

Para minimizar el riesgo de exposición dérmica usar siempre guantes impermeables cuando se manipulen bulbos que contengan Bortezomib para inyección. Deben considerarse todos los procedimientos estándares aplicables a la manipulación apropiada de agentes anticancerígenos.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 3 de marzo de 2021.