

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	BORTEZOMIB 3,5 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para inyección IV, SC.
<b>Fortaleza:</b>	3,5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 vial de vidrio ámbar.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD, Mumbai, India.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	NAPROD LIFE SCIENCES PVT. LTD, Tarapur, India. Producto terminado
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-24-042-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	23 de agosto de 2024
<b>Composición:</b>	
Cada vial contiene	
Bortezomib	3,5 mg
Manitol	63,875 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Bortezomib como monoterapia se indica para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple progresivo que hayan recibido por lo menos 1 terapia anterior y que ya han experimentado o son inadecuados para trasplante de médula ósea.

Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona se indica para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple no tratados previamente que no reúnen los requisitos para la quimioterapia de dosis alta con trasplante de médula ósea.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al bortezomib, boro o a cualquiera de los excipientes de la formulación.  
Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y pericárdica.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Administración intratecal: No debe administrarse intratecalmente.

Toxicidad gastrointestinal: En el tratamiento con Bortezomib son muy comunes náusea, diarrea, vómito y estreñimiento.

Toxicidad hematológica.

Reactivación del virus de Herpes zoster.

Reactivación de infección del Virus de Hepatitis B (HBV).

Leucoencefalopatía Progresiva Multifocal (PML)

Neuropatía periférica  
Convulsiones  
Hipotensión.  
Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES).  
Fallo cardíaco.  
Investigaciones electrocardiográficas.  
Trastornos pulmonares.  
Deficiencia renal.  
Deficiencia hepática.  
Reacciones hepáticas  
Síndrome de lisis tumoral.

Productos medicinales concomitantes- Los pacientes deben monitorearse estrechamente cuando se administra bortezomib en combinación con inhibidores CYP3A4 potentes. Debe tenerse precaución cuando se combina bortezomib con sustratos CYP3A4- o CYP2C19.

Debe confirmarse la función hepática normal y tener precaución en pacientes que reciben hipoglucemiantes orales.

Reacciones potencialmente mediadas por inmunocomplejos – Reacciones potencialmente mediadas por inmunocomplejos, tales como reacción tipo enfermedad del suero, poliartritis con rash y glomerulonefritis proliferativa, se han reportado con poca frecuencia. Bortezomib debe discontinuarse si ocurren reacciones adversas severas.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de bortezomib.

El tratamiento con bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/microlitro (□l) o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es  $\leq$  30.000/microlitro .

Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

### **Efectos indeseables:**

Los efectos adversos más comunes del bortezomib incluyen toxicidades hematológicas (especialmente trombocitopenia pasajera), disminución del apetito.

Trastornos gastrointestinales, neuropatía periférica, fatiga, fiebre, disnea, rash y mialgia.

Deben monitorearse los conteos de sangre completos, incluyendo conteo de plaquetas y detener la terapia o administrarla a dosis reducidas si fuera necesario.

La neuropatía periférica también puede ser dosis limitante.

Otros efectos adversos comunes incluyen hiperglucemia, hipocalemia, insomnio, ansiedad, confusión, depresión, visión borrosa, dolor ocular, mareo, disgeusia, temblor, epistaxis, tos, rinorrea, prurito, artralgia, edema, e hipotensión ortostática.

Se han reportado síndrome de lisis tumoral, hipersensibilidad y convulsiones.

Ha ocurrido taquicardia, arritmias, palpitaciones, angina de pecho e infarto del miocardio.

Se ha reportado que puede exacerbarse el fallo cardíaco congestivo y el edema pulmonar.

Ha habido reportes raros de síndrome de distrés respiratorio agudo, algunos de ellos fatales.

La deficiencia renal es común en pacientes con mieloma múltiple y la insuficiencia renal aguda se ha desarrollado en pacientes en bortezomib.

La hepatotoxicidad, que puede ser reversible, ha incluido incrementos en los valores de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y fallo hepático agudo; bortezomib debe usarse con precaución en deficiencia hepática.

El impacto de la inhibición del proteosoma por el bortezomib en trastornos asociados con la acumulación de proteína tal como amiloidosis se desconoce y se recomienda precaución en estos pacientes.

Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con bortezomib en ensayos clínicos y todas las reacciones adversas postcomercialización independientemente de la indicación

<b>Clasificación por órgano y sistema</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética#, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Microangiopatía trombótica (incl. púrpura trombocitopénica)#, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema#, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos

	Raras	Hipermagnesiemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco frecuentes	Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible#, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía, Síndrome de Guillain-Barré #, Polineuropatía desmielinizante #
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Chalazión#, Blefaritis#, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida,

		Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica#, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco#, Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradycardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular#, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar#, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar,

		Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, Íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i> )*, Colitis isquémica#, Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de

		decúbito#, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodistesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastorno congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*

	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

\* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

# Reacción adversa postcomercialización independientemente de la indicación.

### Posología y modo de administración:

El tratamiento se debe iniciar y administrar bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Bortezomib debe reconstituirse por un profesional de la salud.

Bortezomib 3.5 mg polvo liofilizado para inyección es para la administración SC y después de la dilución por vía intravenosa.

Posología para monoterapia:

La dosis inicial recomendada de bortezomib es 1.3 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces a la semana por dos semanas en los días 1, 4, 8, y 11, seguida por un período de descanso de 10 días, los días 12-21. Este período de 3 semanas es considerado un ciclo de tratamiento. Al menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

Se recomienda que los pacientes con una respuesta completa confirmada reciban 2 ciclos adicionales de bortezomib más allá de una confirmación.

También se recomienda que los pacientes que responden que no alcancen una completa remisión reciban un total de 8 ciclos de terapia con bortezomib.

Posología recomendada para bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Semana	1			2	3	4	5	6				
Bo (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	-	-	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	-	-	Período de descanso	-	-	-	-	Período de descanso

Bortezomib una vez a la semana (ciclos 5-9)

Semana	1			2	3	4	5	6	
Bo (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	-	-	-	Día 8	Período de descanso	Día 22	Día 29	Período de descanso
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	-	Período de descanso	-	-	Período de descanso

Bo = Bortezomib; M = melfalán, P = prednisona

Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melfalán y prednisona

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  $\geq 1,0 \times 10^9/l$

Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

Modificaciones de la posología durante ciclos posteriores del tratamiento con bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
<p>Toxicidad hematológica durante un ciclo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia</li> </ul>	<p>Considerar una reducción de la dosis de melfalán de un 25% en el siguiente ciclo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si en una dosis diaria de bortezomib el recuento de plaquetas es <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> o ANC <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> (otro día diferente al día 1)</li> </ul>	<p>Se debe interrumpir el tratamiento de bortezomib</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de bortezomib (<math>\geq 3</math> dosis durante la administración de dos veces a la semana o <math>\geq 2</math> dosis durante la administración semanal)</li> </ul>	<p>Se debe reducir la dosis de bortezomib en nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m<sup>2</sup> a 1 mg/m<sup>2</sup>, o de 1 mg/m<sup>2</sup> a 0,7 mg/m<sup>2</sup>)</p>

Grado $\geq$ 3 toxicidades no hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m <sup>2</sup> a 1 mg/m <sup>2</sup> , o de 1 mg/m <sup>2</sup> a 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Para el dolor neuropático relacionado con bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique bortezomib como se explica en la Tabla 1.
---	--

**Modo de Preparación:**

Cada bulbo de 10 mL de Bortezomib para Inyección de 3.5 mg debe reconstituirse cuidadosamente con 3.5 mL de solución para inyección de cloruro de sodio 9 mg/mL (0.9%). La disolución del polvo liofilizado debe completarse en menos de 2 minutos. Después de la reconstitución cada mL de la solución contiene 1 mg de bortezomib.

La solución reconstituida es clara e incolora, con un pH final de 4 a 7.

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente para partículas materiales y decoloración antes de su administración.

Si se observa cualquier decoloración o partículas materiales la solución reconstituida debe desecharse.

**Solución reconstituida:**

La solución reconstituida debe usarse inmediatamente después de su preparación. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de usar son responsabilidad del usuario.

Sin embargo, la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida se ha demostrado para 8 horas a 25 °C almacenada en el bulbo original y/o una jeringuilla. El tiempo total de almacenamiento del producto medicinal reconstituido no debe exceder las 8 horas antes de su administración.

**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<sub>90%</sub> [1.032 to 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, carmabazepina, 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 comunmente 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:**

Anticoncepción en hombres y mujeres

No hay datos clínicos disponibles para bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. Los pacientes masculinos y femeninos potencialmente fértiles deben usar medidas anticonceptivas efectivas durante los 3 meses posteriores al tratamiento.

Embarazo

El potencial teratogénico del bortezomib no se ha investigado totalmente.

En estudios no clínicos, bortezomib no tuvo efectos embrio/fetales en el desarrollo de ratas y conejos a las dosis más altas maternalmente toleradas. No se han realizado estudios en animales para determinar los efectos del bortezomib en el parto y desarrollo post-natal. Bortezomib no debe usarse durante el embarazo a no ser que la condición de la mujer requiera el tratamiento con Bortezomib.

Si Bortezomib se usa durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras recibe este medicamento, la paciente debe advertirse del peligro potencial para el feto. Se conoce que la talidomida es una sustancia teratogénica activa en humanos que causa defectos severos al nacimiento con peligro para la vida. Talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil potencial, a no ser que todas las condiciones del programa de talidomida para la prevención del embarazo se cumplan. Los pacientes que reciben bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de talidomida para la prevención del embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bortezomib se excreta en la leche humana, Debido al potencial de efectos indeseables serios en los infantes lactantes, debe discontinuarse la lactancia durante el tratamiento con Bortezomib.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con Bortezomib.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Bortezomib puede tener una influencia moderada en la capacidad de conducir y usar máquinas. Bortezomib puede estar asociado con fatiga muy comúnmente, mareos comúnmente, síncope poco común e hipotensión ortostática/postural o visión borrosa comúnmente. Por lo tanto, los pacientes deben ser cautelosos cuando conduzcan o usen máquinas y deben estar advertidos de no conducir y usar máquinas si presentan estos síntomas.

### **Sobredosis:**

No se conoce un antídoto específico para una sobredosis de Bortezomib. En humanos se han reportado resultados fatales después de la administración de más del doble de la dosis terapéutica recomendada, lo cual está asociado con el comienzo agudo de hipotensión

sintomática y trombocitopenia. En el evento de una sobredosis deben monitorearse los signos vitales del paciente y administrar el cuidado de soporte adecuado para mantener la presión sanguínea.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: L01XX32

Grupo farmacoterapéutico: L: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores; L01: Agentes antineoplásicos, L01X: Otros agentes antineoplásicos, L01XX: Otros agentes antineoplásicos.

Mecanismo de acción:

Bortezomib es un inhibidor del proteasoma. Está designado específicamente para inhibir la actividad similar a la quimiotripsina del proteasoma 26S en células de mamíferos. El proteasoma 26S es un complejo proteico grande que degrada las proteínas ubiquitinizadas. La ruta proteasoma-ubiquitina juega un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo así la homeostasis de la célula.

La inhibición del proteasoma 26S evita la proteólisis dirigida y afecta la activación de múltiples cascadas de señalización dentro de la célula, dando como resultado en última instancia la muerte de la célula cancerosa.

Bortezomib es altamente selectivo para el proteasoma. A concentraciones 10  $\mu\text{M}$ , bortezomib no inhibe a cualquiera de una amplia variedad de receptores y de proteasas examinadas y es más de 1,500-veces más selectivo para el proteasoma que para su enzima preferible siguiente. La cinética de la inhibición del proteasoma se evaluó *in vitro* y se observó que bortezomib se disoció del proteasoma con una  $t_{1/2}$  de 20 minutos, demostrando de esta forma que la inhibición del proteasoma por el bortezomib es reversible.

La inhibición del proteasoma mediada por el bortezomib afecta las células cancerosas por diversas vías incluyendo, pero no limitándose, a la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y el factor de activación nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B). La inhibición del proteasoma da como resultado la detención del ciclo celular y apoptosis. NF- $\kappa$ B es un factor de transcripción cuya activación se requiere para muchos aspectos tumorigénicos. Incluyendo el crecimiento celular y supervivencia, angiogénesis, interacciones célula-célula y metástasis. En mieloma, bortezomib afecta la habilidad de las células del mieloma para interactuar con el microambiente medular. Los experimentos han demostrado que bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerosas y que las células cancerosas son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos por la inhibición del proteasoma que las células normales. Bortezomib causa reducción del crecimiento tumoral *in vivo* en muchos modelos tumorales preclínicos, incluyendo mieloma múltiple. Los datos *in vitro*, *ex vivo* y en modelos animales con bortezomib sugieren que incrementa la diferenciación y la actividad de osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por una enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib.

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

Absorción

Después de la administración intravenosa en bolo de una dosis de 1.0  $\text{mg}/\text{m}^2$  y 1.3  $\text{mg}/\text{m}^2$  a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de la creatinina mayores de 50  $\text{ml}/\text{min}$ , las concentraciones promedio máximas en plasma de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112  $\text{ng}/\text{ml}$ , respectivamente. En dosis subsiguientes, las concentraciones promedio máximas observadas en plasma van desde 67 a 106  $\text{ng}/\text{ml}$  para la dosis de 1.0  $\text{mg}/\text{m}^2$  y de 89 a 120  $\text{ng}/\text{ml}$  para la dosis de 1.3  $\text{mg}/\text{m}^2$ .

Después de un bolo intravenoso o de una inyección subcutánea de una dosis de 1.3  $\text{mg}/\text{m}^2$  a pacientes con mieloma múltiple (n=14 en el grupo intravenoso, n=17 en el grupo subcutáneo), la exposición sistémica total después de la administración repetida de la dosis ( $\text{ABC}_{\text{last}}$ ) fue equivalente para las administraciones subcutánea e intravenosa. La  $\text{C}_{\text{max}}$

después de la administración subcutánea (20.4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). El  $ABC_{last}$  la proporción de la media geométrica fue 0.99 y 90% y los intervalos de confianza fueron 80.18%-122.80%.

#### Distribución

El volumen de distribución promedio ( $V_d$ ) de bortezomib oscila desde 1,6591 a 3,2941 después de una dosis única o repetida de una administración de 1.0 mg/m<sup>2</sup> o 1.3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. Sobre un rango de concentración de 0.01 a 1.0 µg/ml, el promedio de unión a la proteína *in vitro* en plasma humano fue 82.9%. La fracción de bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue dependiente de la concentración.

#### Biotransformación

Estudios *in vitro* con microsomas hepáticos y con fragmentos de cADN que codifican para isoenzimas del citocromo P-450 indican que bortezomib se metaboliza en primer lugar mediante la vía oxidativa de las enzimas del citocromo P-450, 3A4, 1D6, 2C19 y 1A2. La principal ruta metabólica es la deboronación que da lugar a dos metabolitos, que posteriormente sufren hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos deboronados de bortezomib son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S.

#### Eliminación

La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de bortezomib sobre dosis múltiple varía de 40-193 horas. Bortezomib es eliminado más rápidamente después de la primera dosis comparado con las dosis subsiguientes. Los aclaramientos corporales totales promedio fueron 102 y 1121/h después de la primera dosis para dosis de 1.0 mg/m<sup>2</sup> y 1.3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, y varían de 15 a 32 l/h y 18 a 32 l/h después de dosis subsiguientes para las dosis de 1.0 mg/m<sup>2</sup> y 1.3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

#### **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.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 23 de agosto de 2024.