

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	BORTEZOMIB 3,5 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección IV
Fortaleza:	3,5 mg
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	VENUS REMEDIES LIMITED, Baddi, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-20-027-L01
Fecha de Inscripción:	27 de mayo de 2020
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Bortezomib	3,5 mg
Manitol	35,0 mg
Alcohol butilo terciario	
Agua para inyección	
Nitrógeno	
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 para la administración intratecal

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.

No se debe administrar por vía intratecal.

Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuentes.

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 rituzimab. Se debe considerar la profilaxis antiviral.

La influencia del bortezomib para la capacidad de conducir y utilizar maquinarias es moderada. Bortezomib puede producir fatiga muy frecuentemente. Mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

Convulsiones: En pacientes sin historial 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.

Lactancia: Se desconoce si bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con bortezomib.

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.

Hiponatremia,

Glucemia anormal. Hipocalcemia.

Alteraciones enzimáticas.

Dolor musculoesquelético. Espasmos musculares. Dolor de las extremidades. Debilidad muscular.

Insuficiencia renal.

Posología y modo de administración:

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)	

Modo de preparación.

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.

El uso del producto una vez reconstituido debe ser inmediato, así como la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas.

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:

La influencia del bortezomib para la capacidad de conducir y utilizar maquinarias es moderada. Bortezomib puede producir fatiga muy frecuentemente. Mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

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

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:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 30 de septiembre de 2025.