

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	BORTEZOMIB
<b>Forma farmacéutica:</b>	Liofilizado para inyección IV, SC.
<b>Fortaleza:</b>	3,5 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	ROTIFARMA S.R.L., Moscú, Federación de Rusia.
<b>Fabricante, país:</b>	PHARMIDEA SIA., Olaine, Letonia.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-19 045-L01
<b>Fecha de Inscripción:</b>	3 de julio de 2019
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Bortezomib (Como éster borónico de manitol)	3,5 mg
Manitol	35 mg
Tert butanol	
Metanol	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	36 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 enfermedad pericárdica.

### **Precauciones:**

Toxicidad gastrointestinal: En el tratamiento con Bortezomib son muy comunes náusea, diarrea, vómito y estreñimiento. Se han notificado casos de íleo parálisis poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados

Toxicidad hematológica

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia).

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

Reactivación del virus de Herpes zoster.

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

Leucoencefalopatía Progresiva Multifocal (LMP)

Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con bortezomib.

Neuropatía periférica

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.

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.

Hipotensión

El tratamiento con bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR).

Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo bortezomib. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos.

Insuficiencia cardíaca

Durante el tratamiento con bortezomib se ha comunicado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardíaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardíaca deben someterse a vigilancia estrecha.

Investigaciones electrocardiográficas

En los ensayos clínicos hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT, la causalidad no ha sido establecida.

Trastornos pulmonares.

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en pacientes en tratamiento con bortezomib.

Deficiencia renal.

Deficiencia hepática.

Reacciones hepáticas.

En pacientes que reciben bortezomib y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con bortezomib.

Síndrome de lisis tumoral

Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y

células del manto (LCM) con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del 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.

#### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

##### Administración intratecal

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de bortezomib. Bortezomib es para uso intravenoso o subcutáneo. No se debe administrar por vía intratecal

##### **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, hipocalcemia, 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. Han 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.

##### **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 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.

##### 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, 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 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:**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos

ATC: L01XX32

#### 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  $\mu$ 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 tumorígenos. Incluyendo el crecimiento celular y supervivencia, angiogenesis, 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 mg/m<sup>2</sup> y 1.3 mg/m<sup>2</sup> a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de la creatinina mayores de 50 ml/min, las concentraciones promedio máximas en plasma de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis subsiguientes, las concentraciones promedio máximas observadas en plasma van desde 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1.0 mg/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1.3 mg/m<sup>2</sup>.

Después de un bolo intravenoso o de una inyección subcutánea de una dosis de 1.3 mg/m<sup>2</sup> 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 (ABC<sub>last</sub>) fue equivalente para las administraciones subcutánea e intravenosa. La C<sub>max</sub> después de la administración subcutánea (20.4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). El ABC<sub>last</sub> 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<sub>d</sub>) 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<sub>1/2</sub>) 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.

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 julio de 2019.