CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

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 un bulbo de vidrio incoloro con 10 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A, Cuidad de Panamá, Panamá.
Fabricante, país:	VENUS REMEDIES LIMITED, Baddi, India.
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 mg
Manitol 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:

Se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

Contraindicaciones:

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

Precauciones:

Ver Advertencias.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

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 ardentía 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 electrólitos 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 3meses 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:

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:

Dosis en Mieloma Múltiple No Tratado Previamente

Bortezomib se administra de 1.3 mg/m2 durante 3-5 segundo como inyección intravenosa en bolo conjuntamente con melfalán oral y prednisona oral por nueve ciclos de 6 semanas de tratamiento según las indicaciones de la Tabla 1. En los ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces semanalmente (Días 1, 4, 8, 11, 22, 29 y 32). En los ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez semanalmente (Días 1, 8,22 y 29). Por lo menos 72 horas deben transcurrir entre las dosis consecutivas de Bortezomib.

Pautas de la Modificación de la Dosis para la Terapia Combinada con Bortezomib, Melfalán y Prednisona: Antes de iniciar cualquier ciclo de terapia con Bortezomib conjuntamente con melfalán y prednisona:

El conteo de plaquetas debe ser ≥ 70 x 109/L y el recuento completo de neutrófilos debe ser ≥1.0 x 109/L.

Las toxicidades no-hematológicas deben haber resuelto al Grado1 o los valores de referencia.

Dosificación en la Recaída del Mieloma Múltiple

La terapia con Bortezomib debe ser retenida en el inicio de cualquier Grado 3 de toxicidad no hematológica o en el Grado 4 de toxicidad hematológica excepto la neuropatía según lo discutido abajo. Una vez que los síntomas de toxicidad han resuelto, se puede reiniciar la terapia con Bortezomib a una dosis reducida al 25% (1.3 mg/m2/dosis se reduce a 1 mg/m2/dosis; 1 mg/m2/dosis se reduce a 0.7 mg/m2/dosis).

La Tabla 1 contiene las modificaciones de dosis recomendadas para el manejo de los pacientes que experimentan dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o neuropatía periférica. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con Bortezomib solamente después de evaluar cuidadosamente el riesgo-beneficio.

Tabla 1: La modificación de dosis recomendada para Bortezomib relacionado con el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica sensorial o motora.

Severidad de la Neuropatía Periférica Signos y Síntomas	Modificación de dosis y Régimen
Grado 1 (parestesias, debilidad 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 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)	

Severidad de la Neuropatía Periférica

Signos y Síntomas Modificación de dosis y Régimen

Grado 1 (parestesias, debilidad 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 mg/m2

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/m2 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)

Precauciones durante la administración

La cantidad de fármaco contenid0 en un bulbo (1.0 mg) puede exceder la dosis generalmente requerida. Se debe tener precaución en el cálculo de la dosis para prevenir la sobredosis. Se deben tener en cuenta los procedimientos adecuados para la manipulación y la eliminación del producto. En los ensayos clínicos se han reportado, irritación local de la piel en el 5% de los pacientes por extravasación de Bortezomib, pero no fue asociada a daño del tejido.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad de la persona que lo vaya a usar y normalmente no deben ser superiores a 24 horas a 2-8ºC, a menos que la reconstitución/dilución se haya producido en condiciones asépticas controladas y validadas

Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Inyección intravenosa: Cada vial de 10 ml de Bortezomib se debe reconstituir cuidadosamente con 3,5 ml de solución de cloruro sódico para inyección a 9 mg/ml (0,9 %), utilizando una jeringa de tamaño adecuado, sin quitar el tapón del vial. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. Después de la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 1 mg de bortezomib.

Inyección subcutánea Cada vial de 10 ml de Bortezomib SUN se debe reconstituir cuidadosamente con 1,4 ml de solución de cloruro sódico para inyección a 9 mg/ml (0,9 %), utilizando una jeringa de tamaño adecuado, sin quitar el tapón del vial. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. Después de la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 2,5 mg de bortezomib.

Los productos farmacéuticos parenterales se deben examinar visualmente en busca de partículas materiales y descoloración antes de la administración siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se observa cualquier descoloración o partículas materiales, el producto reconstituido no debe ser utilizado.

Estabilidad: Los bulbos no abiertos de Bortezomib son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando están almacenados en el envase original protegido contra luz.

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

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib. No hay estudios adecuados y bien-controlados en mujeres embarazadas. Si se utiliza Bortezomib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este fármaco, se debe informar a la paciente sobre el peligro potencial al feto.

Fertilidad

Los estudios de carcinogenicidad no se han conducido con bortezomib. Bortezomib demostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el análisis *in vitro* de la aberración cromosómica.

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 sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

La influencia de Bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas 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:

ATC**:** L01XX32 Otros agentes neoclásicos

Mecanismo de acción:

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad de la quimotripsina de la proteasoma 26S en células mamíferas. La 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 de proteasoma 26S evita la proteólisis dirigida y afecta la activación de múltiples cascadas de señalización dentro de la célula. Esta interrupción de mecanismos homeostáticos normales puede llevar a la muerte celular. Los experimentos han demostrado que Bortezomib es citotóxico a una variedad de tipos de célula cancerosa *in vitro*. Bortezomib causa un retardo en el crecimiento del tumor *in vivo* en modelos de tumor no clínicos, incluyendo mieloma múltiple.

Después de la administración de dos veces semanal de dosis de Bortezomib 1 mg/m^2 y de 1.3 mg/m^2 (n=12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad de proteasoma 26S (concerniente a línea de base) en sangre fue observada a los 5 minutos después de la administración del fármaco. La inhibición máxima comparable de la actividad de la proteasoma 26S fue observada entre 1 y1.3 dosis mg/m^2. El rango de inhibición máxima fue desde el 70% hasta el 84% y desde el 73% hasta el 83% para los regímenes de la dosis de 1 mg/m^2 y 1.3 mg/m^2, respectivamente.

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

Absorción

Después de la administración intravenosa de dosis de 1 mg/m^2 y 1.3 mg/m^2 a 24 pacientes con mieloma múltiple (n=12, por cada nivel de dosis), las concentraciones máximas pico en plasma de Bortezomib (Cmáx) después de la primera dosis (día 1) fueron reportados como 57 y 112 mg/mL, respectivamente. En dosis subsecuentes, cuando se administraban dos veces por semana, las concentraciones máximas picos en plasma observadas se extendieron a partir de 67 a 106 mg/mL para la dosis de 1mg/m^2 y de 89 a 120 mg/mL para la dosis 1.3 mg/m^2. La vida media de eliminación de Bortezomib sobre la dosificación múltiple se extendió a partir de 40 a 193 horas después de la dosis de 1 mg/m^2 y 76 a 108 horas después de la dosis de 1.3 mg/m^2. El aclaramiento promedio en todo el organismo fuer de 102 y 112 L/h después de la primera dosis para las dosis de 1 mg/m^2 y de 1.3 mg/m^2, respectivamente y con un rango desde 15 a 32 L/h después de dosis subsecuentes para las dosis de 1 y 1.3 mg/m^2, respectivamente.

Distribución

El volumen principal de distribución de Bortezomib se encuentra en un rango de aproximadamente 498 a 1884 L/m^2 después de la administración de una sola dosis o la administración de dosis repetidas de 1 mg/m^2 o 1.3 mg/m^2 a los pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión promedio de Bortezomib a las proteínas humanas del plasma es aproximadamente del 83% sobre un rango de concentración de 100 a 1000 mg/mL.

Biotransformación

Los estudios *in vitro* con los microsomas hepáticos humanos y la cadena de ADN humano expresadas por las isoenzimas del citocromo P450 indican que Bortezomib es metabolizado oxidativamente por la vía las enzimas 3A4, 2C19 y 1A2 del citocromo P450. El metabolismo de Bortezomib por las enzimas 2D6 y 2C9 de la CYP es de menor importancia. La ruta metabólica principal es deboronación para formar 2 metabolitos deboronados que experimenten posteriormente la hidroxilación a varios metabolitos.

Eliminación

Las vías de eliminación de Bortezomib no se han caracterizado en los seres humanos

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

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 27 de mayo de 2020.