

BORMIB - BORTEZOMIB 3,5 mg
Inyectable liofilizado // Venta bajo receta archivada - Industria Argentina
Cada frasco-ampolla. contiene: Bortezomib 3,5 mg; Manitol 35,00 mg
Cada ampolla de solvente contiene: Solución fisiológica 3,5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente antineoplásico. **Clasificación ATC:** L01XX32 **INDICACIONES:** **Bormib** está indicado como monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en progresión en pacientes que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de médula ósea. **ACCIÓN FARMACOLÓGICA** **Bormib** inyectable es un agente antineoplásico que se encuentra disponible sólo para uso como inyección intravenosa (IV). El Bortezomib es un ácido borónico dipeptídico modificado. El producto se presenta como un éster manitol borónico que, en forma reconstituida, consiste en el éster manitol en equilibrio con su producto de hidrólisis, el ácido borónico monomérico. La sustancia medicinal existe en su forma anhidrida cíclica como una boroxina trimétrica. El nombre químico de bortezomib, el ácido borónico monomérico, es ácido [(1R)-3-metil-1[[[(2S)-1-oxo-3-fenil-2-[[pirazinilcarbonil] amino] propil] amino] butil] borónico. El peso molecular es de 384,24. La fórmula molecular es $C_{19}H_{15}BN_4O_4$. La solubilidad de bortezomib, como el ácido borónico monomérico, en agua es de 3,3-3,8 mg/ml con un rango de pH de 2 - 6,5. **Mecanismo de Acción:** El bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina, del proteasoma 26S en células de mamíferos. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteasoma-ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo, de esta manera, la homeostasis entre las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis prevista que puede afectar a múltiples cascadas de señalización en la célula. Esta alteración de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos han demostrado que el bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas in vitro. El BORMIB causa un retraso en el desarrollo tumoral in vitro en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple. **Farmacocinética:** Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n = 12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de bortezomib (C_{max}) fueron de 57 y 102 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/mL para la dosis de 1,0 mg/m² y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m². La vida media de eliminación promedio del bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1,0 mg² y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/m². Los clearances corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente, y oscilaron de 15 a 32L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 y 1,3 mg/m², respectivamente. **Distribución:** El volumen de distribución del bortezomib medio se extendió de aproximadamente 498 a 1884 L/m² luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión del bortezomib a las proteínas del plasma humano se promedió en un 83% por sobre el rango de concentración de 100-1000 ng/ml. **Metabolismo:** Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano indican que el BORMIB es metabolizado oxidativa y principalmente mediante las enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19 y 1A2. El metabolismo de BORMIB por las enzimas CYP 2D6 y 2C9 es menor. La vía metabólica principal consiste en la desboronación para la formación de dos metabolitos desboronados que luego se someten a la hidroxilación en varios metabolitos. Los metabolitos desboronados por el BORMIB son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S. Los datos agrupados del plasma de ocho pacientes a los 10 minutos y a los 30 minutos luego de la dosificación indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con la droga madre. **Eliminación:** No se han determinado en humanos las vías de eliminación del BORMIB. **Poblaciones especiales: Edad:** Los análisis de los datos luego de la primera dosis del Ciclo I (Día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido dosis intravenosas de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m² mostraron que ambas dosis normalizadas de AUC y C_{max} tienden a ser menores en pacientes más jóvenes. Los pacientes de < 65 años de edad (n = 26) tuvieron alrededor de un 25% menos de C_{max} y AUC normalizada por las dosis medias que los de > 65 años de edad (n = 13). **Sexo:** Los valores de AUC y C_{max} normalizados de las dosis medias fueron comparables entre pacientes masculinos (n = 22) y femeninos (n = 17) luego de la primera dosis del Ciclo 1 para las dosis de 1,0 y 1,3 mg/m². **Raza:** El efecto de la raza en la exposición a BORMIB no se puede evaluar ya que la mayoría de los pacientes eran Caucásicos. **Deterioro hepático:** El efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética del BORMIB fue determinado en 51 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0,5 a 1,3 mg/m². El deterioro hepático leve no alteró la farmacocinética de BORMIB. En pacientes con deterioro hepático moderado a severo fue observado un aumento del 60% en AUC con la dosis normalizada de BORMIB con relación al grupo hepático de función normal. **Deterioro Renal:** Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de deterioro renal que se clasificaron de acuerdo a sus valores de clearance de creatinina (CrCl) en los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥60 mL/min/1,73 m² n=12), Leve (CrCl=40-59 mL/min/1,73 m² n=10), Moderado (CrCl=20-39 mL/min/1,73 m² n=9), y Severo (CrCl<20 mL/min/1,73 m² n=3). Un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también fueron incluidos en el estudio (n=8). Se administró a los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de BORMIB dos veces a la semana. La exposición de BORMIB (AUC y C_{max} normalizadas por la dosis) fue comparable entre todos los grupos. **CONTRAINDICACIONES:** BORMIB está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al BORMIB, boro o manitol. **ADVERTENCIAS:** BORMIB deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas **Embarazo:** Las mujeres con potencial fértil deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con BORMIB. BORMIB no resultó teratogénico en estudios pre-clínicos sobre desarrollo de toxicidad en ratas ni en conejos con la dosis más alta probada (0,075 mg/kg (0,5 mg/m²) en la rata y 0,05 mg/kg (0,6 mg/ m²) en el conejo) cuando se lo administró durante la organogénesis. Estas dosificaciones son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/ m² sobre la base del área de superficie corporal. Las conejas preñadas a las que se administró una dosis de 0,05 mg/kg (0,6 mg/ m²) de BORMIB durante la organogénesis experimentaron una significativa pérdida postimplantación y una disminución en la cantidad de fetos vivos. Los fetos vivos de estas camadas también exhibieron significativa disminución en el peso fetal. La dosis es alrededor 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/ m². No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria con BORMIB. No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si se utiliza BORMIB durante el embarazo o bien, si la paciente quedara embarazada mientras se encuentra en tratamiento con esta droga, se deberá informar a la paciente acerca del daño potencial al feto. **INFORMACIÓN PARA PACIENTES:** Se informa a los médicos que deben analizar lo siguiente con los pacientes a los que se les administra BORMIB. **Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias:** Debido a que BORMIB puede estar asociado con fatiga, mareos, síncope, hipotensión ortostática/ postural, diplopia o bien visión borrosa, los pacientes deben tener cuidado al operar maquinarias, incluyendo los automóviles. **Embarazo/ Lactancia:** Se debe advertir a las pacientes que utilicen medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo y para evitar el amamantamiento durante el tratamiento con BORMIB. **Deshidratación/Hipotensión:** Debido a que los pacientes que reciben terapia con BORMIB pueden experimentar vómitos y/o diarrea, se debe advertir a los pacientes con respecto a medidas apropiadas para evitar la deshidratación. Los pacientes deben instruirse para buscar consejo médico si experimentan síntomas de mareos, desvanecimientos o períodos de desmayos. **Medicaciones Concomitantes:** Los pacientes deben ser advertidos acerca del uso de medicaciones concomitantes que pueden estar asociadas con neuropatías periféricas (tales como amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas) o con una disminución de la presión arterial. **Neuropatía Periférica:** Se debe instruir a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o una nueva tal como hormigueo, entumecimiento, dolor o debilidad en los brazos o piernas. **Interacciones medicamentosas:** Los estudios in vitro y ex vivo en animales indican que el BORMIB es un inhibidor débil de las isoenzimas (CYP) del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. En base a la contribución limitada (7%) de CYP2D6 al metabolismo de BORMIB, no se espera que el fenotipo del metabolizador débil CYP2D6 afecte la disposición general de BORMIB. Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, mostró un aumento medio del AUC de BORMIB del 35%, en base a datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados estrictamente cuando se les administra BORMIB en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir). Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto de melfalán-prednisona sobre BORMIB mostró un aumento del 17% en el AUC medio de BORMIB en base a datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante. Los pacientes deben ser advertidos acerca del uso de medicaciones concomitantes que pueden estar asociadas con neuropatías periféricas (tales como amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas) o con una disminución de la presión arterial. Durante los ensayos clínicos se informaron hipoglucemia y también hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes en tratamiento con agentes anti-diabéticos orales que reciben el tratamiento con BORMIB pueden requerir un cuidadoso control de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación anti-diabética. En un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, no hubo un efecto significativo sobre la farmacocinética de BORMIB, en base a los datos de 17 pacientes. **Interacciones de Pruebas de Laboratorio con Drogas:** Se desconocen. **Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad:** No se han realizado con BORMIB estudios sobre carcinogenicidad. BORMIB mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo in vitro de aberración cromosómica, utilizando células ováricas de hámster chino. El BORMIB no resultó genotóxico cuando se analizó en el ensayo de mutagenicidad in vitro (Test de Ames) y en el ensayo in vivo de micronúcleo en ratones. No se han realizado estudios de la fertilidad con BORMIB pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad de una duración de 6 meses, en la rata se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de ≥ 0,3 mg/m² (un cuarto de la dosis clínica recomendada). BORMIB podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina. **Embarazo: Lactancia:** Se desconoce si el BORMIB se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y a causa del potencial de reacciones adversas serias de BORMIB en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que no amamenten mientras están siendo tratadas con BORMIB. **Uso en pacientes pediátricos:** No se ha establecido la seguridad y eficacia de BORMIB en niños. **Uso en pacientes geriátricos:** De los 202 pacientes reclutados, el 35% tenía 65 años de edad o más. El diecinueve por ciento (19%) de los pacientes de 65 años de edad o más experimentó respuestas, contra el 32% de pacientes de menos de 65 años. Entre los 256 pacientes analizados para la seguridad, los eventos de grado 3 ó 4 informados ocurrieron en un 74%, 80% y 85% en pacientes ≤ 50 años de edad, entre 51 y 65 años de edad y > 65 años de edad, respectivamente. **REACCIONES ADVERSAS:** Resumen de un Ensayo Clínico en Pacientes con Mieloma Múltiple No Tratado Previamente. El perfil de seguridad de BORMIB en combinación con melfalán/prednisona es consistente con los perfiles de seguridad conocidos para tanto BORMIB como melfalán/prednisona. **SOBREDOSIFICACIÓN:** Los estudios farmacológicos sobre la seguridad cardiovascular en monos demostraron que se asocian las dosis letales IV con disminuciones en la presión arterial, aumentos en la frecuencia cardíaca, aumentos en la contractilidad y por último hipotensión terminal. En los monos, las dosis de 3,0 mg/m² son superiores (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión progresiva que comenzó a la hora y progresó hasta la muerte a las 12-14 horas luego de la administración. Durante los ensayos clínicos, no se reportaron casos de sobredosis con BORMIB. En adultos se han administrado dosis únicas de hasta 2,0 mg/m² por semana. Ante el caso de una sobredosis se deberán controlar los signos vitales del paciente y proporcionar cuidado auxiliar adecuado a fin de mantener la presión arterial y temperatura corporal. No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con BORMIB. **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C. BORMIB ya reconstituido deberá administrarse dentro de las 8 horas de su preparación. **PRESENTACIÓN:** Estuches conteniendo 1 frasco-ampolla de bortezomib 3,5 mg y 1 frasco-ampolla de solución fisiológica 3,5 ml.

Para más información, ver prospecto.



Nuestro Valor es la Salud

Laboratorios Aspen S.A. - Remedios 3439/43 C. P.: C1407HJC - C.A.B.A.

Teléfono: (54 11) 4637-6367 // Fax: (54 11) 4611-3637

farmacovigilancia@aspen-lab.com - www.aspen-lab.com

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Es un inhibidor del proteosoma, diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina 26S del proteosoma en forma reversible. El mismo, es un complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. Dicha inhibición, es la responsable de la muerte de la célula neoplásica ya sea en forma directa o actuando sobre las células del estroma. Tiene acción anabólica a nivel óseo. El bortezomib, es citotóxico para distintas células neoplásicas, y dichas células son más sensibles que las células normales respecto de su acción proapoptótica.

FARMACOCINÉTICA

In vitro es metabolizado por enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19 y 1A2. En menor medida por las enzimas CYP 2D6 y 2C9. Esto produciría metabolitos desboronzados, los cuales son inactivos. No se han caracterizado en humanos las vías de eliminación.

INDICACIONES

- Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, como monoterapia o en combinación, en 1^{era} o 2^{da} línea, en pacientes candidatos o no a TAMO.
- Mieloma Múltiple retratamiento.
- Linfoma de células del manto que hayan recibido al menos una terapia previa.

POSOLÓGIA

La dosis recomendada es de 1,3mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11), seguido de un descanso de 10 días (días 12 al 21). Se considera un ciclo a éste período de tres semanas, respetándose al menos, un intervalo de 72 hs entre dosis consecutivas. Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, puede ser administrado con el esquema estándar o el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22), seguidos por un período de descanso de 13 días (días 23 al 35). A éste período de 5 semanas, se lo considera un ciclo.

ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa

Se agrega 3,5ml de cloruro de sodio 0,9% al polvo liofilizado, para obtener una concentración final de 1 mg/ml. Dicha solución reconstituida, se administra de 3 a 5 segundos en un bolo intravenoso central o periférico, seguido de lavado con solución de cloruro de sodio.

Vía subcutánea

Se agrega 1,4ml de cloruro de sodio 0,9% al polvo liofilizado, para obtener una concentración fina de 2,5mg/ml. Es conveniente rotar los sitios de aplicación, de izquierda a derecha en sentido horario en abdomen y muslos.

AJUSTE DE DOSIS

- Interrupción del tratamiento ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3, o de toxicidad hematológica de grado 4, excluida la neuropatía.
- Reiniciar una vez resueltos los síntomas de toxicidad a razón de un 25% menos de la dosis inicial (1,3 mg/m² a 1 mg/m²; 1mg/m² a 0,7 mg/m²).
- En caso de no resolverse los síntomas de toxicidad o reaparecer con la tercera dosis más baja, deberá suspenderse el tratamiento.
- Insuficiencia renal: deberán controlarse en forma estricta, sobre todo aquellos pacientes con depuración de creatinina < 30 ml/min, reduciendo dosis. En caso de hemodiálisis, se debe administrar posterior a la misma.
- Insuficiencia hepática: en caso de insuficiencia hepática leve, no se modifica la dosis, pero si es moderada a severa, se recomienda iniciar la reducción de dosis de 0,9 mg/m² a 0,7 mg/m² y de 0,7 mg/m² a 0,5 mg/m², acorde a toxicidad (según valores de BT, TGO y TGP).

AJUSTE DE DOSIS EN NEUROPATÍA PERIFÉRICA

Grado 1: ninguna acción.

Grado 1 con dolor o Grado 2: reducir la dosis un 25% de la dosis inicial.

Grado 2 con dolor o Grado 3: suspender terapia hasta resolución de la toxicidad. Reiniciar a 0,7mg/m² y modificar esquema de tratamiento a una vez por semana.

Grado 4: suspender tratamiento en forma definitiva.

CONTROLES DE LABORATORIO

Deberán realizarse antes de cada ciclo con hemograma completo y química sérica. Las plaquetas deben ser > 75.000 x mm³ y los neutrófilos > 1.000 x mm³, para iniciar el ciclo. Es conveniente un recuento plaquetario los días 1 y 8 del ciclo. Si las plaquetas son menores a 30.000 x mm³, es conveniente transfundir, en cualquier momento del tratamiento. Las toxicidades especiales, requerirán controles más frecuentes.

ADVERTENCIAS

- Insuficiencia renal: tienen mayor incidencia de efectos adversos graves.
- Insuficiencia hepática
- Síndrome de lisis tumoral: sobre todo aquellos con elevada carga tumoral antes del tratamiento.
- Los pacientes con antecedentes de herpes zoster, deben recibir profilaxis con aciclovir.
- Embarazo y lactancia: no se dispone de datos clínicos. Los hombres y mujeres con capacidad de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y 3 meses posteriores a su finalización.
- Precaución al operar maquinarias, incluyendo automóviles.

INTERACCIONES

- Su acción se potencia con inhibidores del CYP3A4 (ej. ketoconazol; ritonavir).
- La neuropatía periférica se potencia con drogas que provocan también el mismo efecto adverso (amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas). Lo mismo sucede con la hipotensión arterial.
- Aquellos pacientes que reciben hipoglucemiantes orales, se deberán controlar las variaciones de la glucemia, asociada al tratamiento con bortezomib.

EVENTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES

- Hematológicos: sobre todo trombocitopenia y neutropenia.
- Gastrointestinales: predominando las náuseas, diarrea, constipación y vómitos.
- Sistema nervioso: siendo frecuente la neuropatía periférica y la neuralgia. El uso de la vía SC sobre la endovenosa y la utilización de la dosis semanal, mostró una reducción significativa en la tasa de polineuropatía asociada al bortezomib.
- Astenia
- Anorexia
- Pirexia

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al bortezomib, boro o manitol.

ALMACENAMIENTO

En el vial sin abrir, se almacena entre 15 a 30° C, al abrigo de la luz. Reconstituido, su durabilidad es de 8hs.

PRESENTACIÓN

1 Frasco-ampolla de bortezomib liofilizado, conteniendo 3,5 mg.
1 Frasco-ampolla diluyente 3,5 ml.