

GBT Grupo Biotoscana		Producto: Bozob - Bortezomib 3,5 mg		V-03
Materia: Prospecto	Código material: 000000-R	Soporte: Papel Obra	Colores: Pantone Black C (80%) Pantone 322 C	
Medida: 210 x 290 mm	Código Visual: xx - xx - xx	Gramaje: 50 gr.		

GBT Grupo Biotoscana

Bozob® Bortezomib 3,5 mg

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:
Bortezomib 3,5 mg
Excipiente: Manitol 35,0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Agente Antineoplásico.

CODIGO ATC: L01XX32

INDICACIONES

BOZOB (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.
BOZOB (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

FARMACOLOGIA CLINICA

Mecanismo de Acción

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimiotriptina, 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, mantenimiento, 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 Bortezomib causa un retraso en el desarrollo tumoral in vitro en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

FARMACODINAMIA

Después de la administración dos veces por semana de dosis de Bortezomib de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m² (n = 12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (respecto al valor basal) en la sangre entera se observó 5 minutos luego de la administración del fármaco. La inhibición máxima compatible de la actividad del proteasoma 20S se evidenció entre dosis de 1 y 1,3 mg/m². La inhibición máxima varió de 70% a 84% y del 73% al 83% para el régimen de dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

FARMACOCINETICA

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 mg/m² y una dosis de 1,3 mg/m² a 24 pacientes con Mieloma múltiple (12 para cada nivel de dosis), la media de las concentraciones plasmáticas máximas luego de la primera dosis de Bortezomib (Día 1) fueron 57 y 112 mg/ml, respectivamente. En dosis siguientes, cuando se administró 2 veces por semana, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observadas oscilaron de 67 hasta 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.

El promedio de la semivida de eliminación (t_{1/2}) de Bortezomib en dosis múltiples osciló entre 40-193 horas luego de la dosis de 1 mg/m², y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/m². Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. El clearance corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 L/hora para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente y variaron de 15 a 32 L/hora y 18 a 32 L/hora después de las dosis siguientes para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² en pacientes con mieloma múltiple (n = 14 en el grupo de tratamiento intravenoso, n = 17 en el grupo de tratamiento subcutáneo), la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUC_{0-∞}) fue equivalente para la administración intravenosa y subcutánea. La C_{max} luego de la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (22,3 ng/ml). La relación media geométrica del AUC_{0-∞} fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% - 122,80%.

Distribución

El volumen medio de distribución (V_d) de Bortezomib varió desde aproximadamente 498 hasta 1.884 L/m² después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis múltiple de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del Bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo/mililitro, la unión a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 83% por sobre el rango de concentración de 100 a 1000 ng/ml.

Metabolismo

Ensayos in vitro con microsomas de hígado humano e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano, indican que Bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2. La vía metabólica principal es la deboronación para formar dos metabolitos deboronados que posteriormente sufren hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos deboronados de Bortezomib son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S. Los datos plasmáticos agrupados de 8 pacientes a los 10 y 30 minutos después de la dosis indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con el fármaco original.

Eliminación

Las vías de eliminación de Bortezomib aún no han sido caracterizadas en humanos.

Poblaciones especiales

Edad

El análisis de los datos después de la primera dosis del Ciclo 1 (día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que recibieron dosis intravenosas de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² mostraron que tanto la AUC dosis-normalizada y C_{max} tienden a ser menores en los pacientes más jóvenes. Los pacientes menores a 65 años de edad (n = 26) tuvieron medias de AUC dosis-normalizadas % y C_{max} alrededor del 25% menores que aquellos mayores o iguales a 65 años de edad (n = 13).

Sexo

Los valores medios del AUC dosis-normalizadas y de la C_{max} fueron comparables entre varones y mujeres, después de la primera dosis del Ciclo 1 (día 1) para las dosis de 1 y 1,3 mg/m².

Grupos étnicos

El efecto de la etnia no pudo ser evaluado ya que la mayoría de los pacientes eran caucásicos.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bortezomib se evaluó en 60 pacientes con cáncer en dosis de Bortezomib que fueron de 0,5 a 1,3 mg/m². En comparación con los pacientes con función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no alteró el AUC dosis-normalizada de Bortezomib AUC. Sin embargo, los valores medios de AUC dosis-normalizada se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Una dosis inicial más baja se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, quienes deben ser estrechamente monitorizados.

Insuficiencia renal

En un estudio farmacocinético realizado en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal que fueron clasificados de acuerdo a sus valores de clearance de creatinina (CrCl) dentro de los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m², N = 12), leve (clearance de creatinina = 40-59 ml/min/1,73 m², N = 10), moderada (clearance = 20-39 ml/min/1,73 m², N = 9), y grave (clearance <20 ml/min/1,73 m², N = 3). También se incluyó un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también (N = 8). A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de Bortezomib dos veces por semana. La exposición de Bortezomib (AUC dosis-normalizada y C_{max}) fue comparable entre todos los grupos.

Pediatría

No existen datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Citocromo P450

Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 en los microsomas de hígado humano, con valores de IC₅₀ de > 30 µM (> 11,5 µg/ml). Bortezomib puede inhibir la actividad del 2C19 (IC₅₀ = 18 m, 6,9 g/ml) y aumentar la exposición a los fármacos que son sustratos para de enzima. Bortezomib no indujo las actividades del citocromo P450 3A4 y 1A2 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General:

Dosis recomendadas:

La dosis recomendada de Bortezomib es 1,3 mg/m². Bortezomib puede ser administrado por vía intravenosa en una concentración de 1mg/ml, o por vía subcutánea a una concentración de 2.5mg/ml. Bortezomib no debe suministrarse por otra vía distinta a las anteriores. Uso por vía intratecal es fatal.

Debido a que cada vía de administración conlleva una concentración distinta del producto reconstituido, se deberá prestar especial cuidado cuando se calcula el volumen a aplicar.

Cuando se administra por vía intravenosa, se realiza mediante una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos.

Dosis en mieloma múltiple no tratado previamente

Bortezomib se administra en combinación con los fármacos orales Melfalán y Meprednisona durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 1. En Ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En los Ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29).

Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de BOZOB.

Tabla 1 Dosis en mieloma múltiple no tratado previamente

Bortezomib 2 veces por semana (Ciclos 1-4)												
Semana	1		2		3		4		5		6	
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	periodo de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	periodo de descanso
m(9 mg/m ²) p(60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	periodo de descanso	--	--	--	--	periodo de descanso

Bortezomib una vez por semana (Ciclos 5-9)

Bortezomib una vez por semana (Ciclos 5-9)												
Semana	1		2		3		4		5		6	
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	--	Día 8	periodo de descanso	Día 22	Día 29	periodo de descanso			
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	periodo de descanso	--	--	periodo de descanso			

Bortezomib = BOZOB; m = melfalán, p=prednisona

Modificación de la Dosis en terapia combinada con Melfalán y Prednisona

Antes del inicio de cualquier ciclo de la terapia con Bortezomib combinado con Melfalán y Prednisona

- El recuento de plaquetas deberá ser ≥70 x 10⁹/L y el conteo total de neutrófilos deberá ser ≥ 1.0 x 10⁹/L
- Toxicidades no hematológicas deberán haberse resuelto a Grado 1 o a nivel basal.

Tabla 2: Modificaciones de dosis durante ciclos combinados de Bortezomib con Melfalán y Prednisona

Toxicidad	Modificación de dosis o retraso
Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se existe Neutropenia grado 4 o trombocitopenia, o se observa trombocitopenia con sangrado durante el ciclo previo.	Considerar una reducción de la dosis de Melfalán en un 25% en el ciclo siguiente.
Si el recuento de plaquetas no se encuentra por encima del 30 x 10 ⁹ /L, o el Recuento absoluto de Neutrófilos (ANC) no se encuentra por encima del 0.75 x 10 ⁹ /L, en un día de administración de BOZOB (distinto al día 1)	Demorar la dosis de Bortezomib
Si se retrasan varias dosis de BOZOB en ciclos consecutivos, debido a su toxicidad	Reducir la dosis de Bortezomib se debe reducir en 1 nivel de dosis (De 1.3mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1mg/m ² a 0.7mg/m ²)
Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3	La dosis de Bortezomib se debe reducir en un nivel de dosis (de 1.3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0.7mg/m ²) La terapia con Bortezomib se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, Bortezomib se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y neuropatía periférica, mantener y/o modificar Bortezomib como se describe en la Tabla 1.

Dosis en Linfoma de células del Manto no tratado previamente

Bortezomib (1,3 mg/m²) se administra por vía intravenosa en combinación con Rituximab intravenoso, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona oral en 6 ciclos de 3 semanas-tratamiento de los ciclos de tratamiento de seis semanas-3 como se muestra en la tabla 3 Bortezomib se administra en primer lugar seguido por Rituximab. Bortezomib se administra dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8, y 11), seguido de un periodo de descanso de 10 días en los días 12-21. Para los pacientes cuya respuesta se evidencia por primera vez en el 6to ciclo, se recomiendan dos ciclos adicionales. Al menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas BOZOB

Tabla 3: Dosis en Linfoma de células del Manto no tratado previamente

Bortezomib 2 veces por semana (6 ciclos de 3 semanas)												
Semana	1		2		3		4		5		6	
BOZOB (1,3 mg/m ²)	Día 1	-	-	Día 4	-	-	Día 8	Día 11	Periodo Descanso			
Rituximab (375 mg/m ²) Ciclofosfamida (750 mg/m ²) Doxorrubicina (50 mg/m ²)	Día 1	-	-						-	-		Periodo Descanso
Prednisona (100 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	-	-					Periodo Descanso

Polvo liofilizado para solución inyectable - Vía intravenosa / Vía subcutánea

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Bortezomib 2 veces por semana (6 ciclos de 3 semanas)												
Semana	1		2		3		4		5		6	
BOZOB (1,3 mg/m ²)	Día 1	-	-	Día 4	-	-	Día 8	Día 11	Periodo Descanso			
Rituximab (375 mg/m ²) Ciclofosfamida (750 mg/m ²) Doxorrubicina (50 mg/m ²)	Día 1	-	-						-	-		Periodo Descanso
Prednisona (100 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	-	-					Periodo Descanso

Esquema de modificación de dosis en terapia combinada con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona

Antes del inicio del primer día de cada ciclo (excepto Ciclo 1)

- El recuento de plaquetas deberá ser al menos 100 x 10⁹/L y el recuento absoluto de neutrófilos deberá ser igual o mayor a 1500 neutrófilos.
- La Hemoglobina deberá ser al menos 8 g/dL (al menos 4.96 mmol/L)

- Toxicidades no hematológicas deberán haberse resuelto a Grado 1 o a nivel basal.

Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se inicia cualquier toxicidad hematológica grado 3 o toxicidades no hematológicas, excluyendo neuropatías.

Tabla 4: Modificación de dosis en los días 4, 8 y 11, durante ciclos de combinación de BOZOB con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y terapia con Prednisona

Toxicidad	Retraso o modificación de la dosis
Toxicidad hematológica	
• Neutropenia Grado 3 mayor, recuento de plaquetas: ≤ 25 x 10 ⁹ /L	Retener la terapia con Bortezomib por hasta 2 semanas, hasta que el paciente tenga un ANC igual o por encima de 0.75 x 10 ⁹ /L y un recuento de plaquetas por encima de 25 x 10 ⁹ /L • Si, luego que Bortezomib fuera retrasado, no se remedia la toxicidad, discontinuar Bortezomib. • Si la toxicidad se resuelve en forma que el paciente tenga un ANC igual o por encima de 0.75 x 10 ⁹ /L y un recuento de plaquetas por encima de 25x10 ⁹ /L, la dosis de BOZOB deberá reducir en un nivel (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²)
Toxicidad Grado 3 o mayor, o toxicidades no hematológicas	Demorar la terapia con Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad hayan disminuido a grado 2 o mejor. Luego, Bortezomib deberá ser reiniciado con una reducción del nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para dolor neuropático asociado con Bortezomib o neuropatía periférica, ver esquema de dosis en tabla.

Dosis y modificaciones de la dosis para el mieloma múltiple en recaída y recaída de células del manto

Bortezomib (1,3mg/m²) se administra dos veces por semana durante 2 semanas (Días 1, 4, 8 y 11) seguidos por un periodo de descanso de 10 días (día 12 a 21). Para terapia extensa de más de 8 ciclos, Bortezomib deberá ser administrado bajo el esquema estándar o, para recaídas en mieloma múltiple, en un esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (Días 1, 8, 15, 22), seguidas de un periodo de descanso de 13 días (Días 23 a 35). Deberán pasar al menos 72hs entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Los pacientes con mieloma múltiple que han respondido previamente al tratamiento con Bortezomib (ya sea solo o en combinación) y que hayan recaído al menos al 6to mes de la terapia con Bortezomib previa, deberán comenzar con Bortezomib a la última dosis tolerada. Para los pacientes retratados se deberá administrar Bortezomib 2 veces por semana (1,4, 8 y 11) cada 3 semanas durante no más de 8 ciclos. Deberán pasar al menos 72hs entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Bortezomib puede ser administrado tanto solo o en combinación con Dexametasona.

Se deberá demorar la terapia con Bortezomib al inicio de cualquier toxicidad no hematológica grado 3 o hematológica grado 4, excluyendo neuropatías. Una vez que los síntomas de toxicidad se han resuelto, la terapia con Bortezomib podrá ser reiniciada con una reducción de dosis del 25%.

Dosis para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo (para pacientes que han recibido al menos una terapia previa).

Terapia combinada con doxorubicina liposomal pegilada

Bozob puede ser administrado vía intravenosa o subcutánea en la dosis recomendada de 1.3mg/m² superficie corporal dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de 21 días de tratamiento. Estos periodos de 3 semanas se consideran un ciclo de tratamiento. Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de Bozob.

La doxorubicina liposomal pegilada se administra en una concentración de 30mg/m² el 4to día del ciclo del tratamiento con Bozob en forma de una infusión intravenosa de 1 hora luego de la inyección de Bozob.

Se pueden administrar hasta 8 ciclos de esta terapia combinada siempre y cuando los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento.

Los pacientes que alcanzan una respuesta completa pueden continuar el tratamiento por al menos 2 ciclos luego de la primera evidencia de respuesta completa, aun si esto requiere extender el tratamiento por más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continuaron disminuyendo luego de 8 ciclos pueden continuar hasta tanto el tratamiento sea tolerado y continúen respondiendo.

Dosis en terapia combinada con dexametasona

Bozob puede ser administrado vía intravenosa o subcutánea en la dosis recomendada de 1.3mg/m² superficie corporal dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de 21 días de tratamiento. Estos periodos de 3 semanas se consideran un ciclo de tratamiento. Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de Bozob.

Dexametasona se administra por vía oral en una dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de Bozob.

Los pacientes que alcanzan una respuesta o presentan enfermedad estable luego de 4 ciclos de esta terapia combinada pueden continuar recibiendo dicha combinación por un máximo de 4 ciclos.

Modificación de dosis en neuropatía periférica

Se deberá considerar iniciar Bortezomib en forma subcutánea para pacientes con preexistencia o alto riesgo de neuropatía periférica. Los pacientes con neuropatía preexistente severa deberán iniciar el tratamiento con Bortezomib solo luego de una evaluación riesgo-beneficio.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa deberán iniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0.7mg/m² por cada inyección durante el 1er ciclo, seguido de un esquema menos intenso.

Las modificaciones de esquema y dosis para los pacientes que presenten neuropatías asociadas con Bortezomib se detallan en la tabla 5

Tabla 5

Modificación de la Dosis Recomendada para una Neuropatía Motora o Sensorial Periférica y/o Dolor Neuropático Relacionado con Bortezomib

Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica	Modificación de la Dosis y el Régimen
Grado 1 (parestiasis y/o pérdida de reflejos) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (interfiere con las funciones pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir BOZOB a 1,0 mg/m ²
Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria)	Suspender la terapia con BOZOB hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de Bortezomib de 0,7 mg/m ² y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (Neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que tiene riesgo de vida o conduce a la parálisis)	Discontinuar BOZOB

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deben ser tratados con Bortezomib en la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa deberán iniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0.7mg/m² por cada inyección durante el 1er ciclo, seguido de un esquema de dosis a 1.0 mg/m² o se deberá considerar una reducción a 0.5 mg/m² basado en la tolerancia que presente el paciente.

Tabla 6: Dosis de inicio modificada en pacientes con insuficiencia hepática

	Nivel de Bilirrubina	Niveles SGOT (AST)	Modificación de la dosis inicial
Leve	Menor o igual que 1.0x ULN	Más que ULN	Ninguna
	Mayor que 1.0 - 1.5x ULN	Cualquier	Ninguna
Moderada	Mayor que 1.5 - 3 x ULN	Cualquier	0.7 mg/m ² por cada inyección durante el 1er ciclo, seguido de un aumento de dosis a 1.0mg/m ² o una reducción a 0.5 mg/m ² basado en la tolerancia que presente el paciente.
Severa	Mayor que 3 x ULN	Cualquier	

