



BORTEZOMIB

Versión: 0

Fecha: 12/10/20

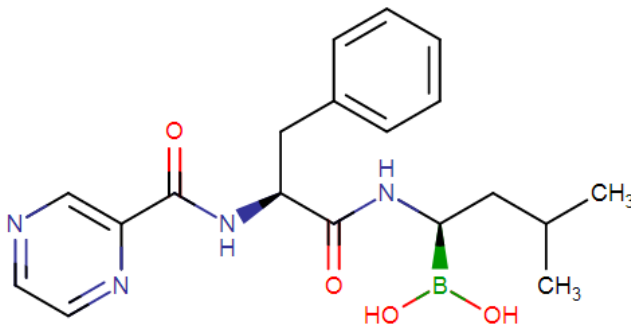
GENERALIDADES

Denominación común internacional: Bortezomib

Sinonimias: No tiene

Nomenclatura IUPAC: Ácido N [(1R) -3-metil-1 - ((2S) -3-fenil-2 - [(pirazin-2-ilcarbonil) amino] propanoil) amino] butil] borónico.

Estructura química:



Familia: Inhibidores del proteosoma.

MECANISMO DE ACCIÓN:

El Bortezomib inhibe los proteasomas, complejos enzimáticos que regulan la homeostasis de las proteínas dentro de la célula. Específicamente, inhibe de forma reversible la actividad similar a la quimotripsina en el proteasoma 26S, lo que lleva a la activación de cascadas de señalización, detención del ciclo celular y apoptosis.

FARMACOCINÉTICA:

Distribución: Luego de la administración intravenosa de 1mg/m² y 1,3mg/m², las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas fueron 57 y 112 ng/ml respectivamente. En dosis posteriores

administradas dos veces por semana, las concentraciones máximas medias se observaron en un intervalo de 67 a 106ng/ml para la dosis de 1mg/m² y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3mg/m². Se une a proteínas en un 83%, se distribuye en la mayoría de los tejidos con niveles más altos en tracto gastrointestinal e hígado y los más bajos en piel y tejido. El volumen de distribución es de por lo menos 500 l.

Metabolismo: Se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P-450 (3A4, 2D6, 2C19, 2C9 y 1A2).

Eliminación: No se ha estudiado en humanos la vía de eliminación.

Vida media: La vida media es de 9 a 15 h para dosis única y en múltiples dosis de 40 a 193 h (dosis 1 mg/m²) y 76 a 108 h (dosis 1,3 mg/m²).

Presentación: Frasco ampolla 3.5 mg. Polvo liofilizado.

Clasificación NIOSH: Grupo 1.

PREPARACIÓN

Reconstitución IV

Solvente	Volumen ml	Cc final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
SF	3,5	1	No requiere	NO	Sc. Transparente	8 h ⁴	T.AMB/PL
						7 días ⁵	HEL/PL

Reconstitución SC

Solvente	Volumen ml	Cc final mg/ml	Agitación	Generación de espuma	Aspecto final	Estabilidad	Conservación
SF	1,4	2,5	No requiere	NO	Sc. Transparente	8 h ⁴	T. AMB/PL
						7 días ⁵	HEL/PL

ADMINISTRACIÓN

Potencial emetógeno: Mínimo.

Vía de administración: IV, SC (se observó una disminución de la incidencia de efectos adversos de grado 3 o superior)

Premedicación /medicación concomitante recomendada: No requiere.

Clasificación para Algoritmo de Extravasaciones: No agresivo.

Tiempo de infusión:

La inyección IV se administra por bolo intravenoso de 3 a 5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico solución inyectable.

La inyección SC se administra por vía subcutánea en los muslos (derecho o izquierdo) o en el abdomen (lado derecho o izquierdo). La solución se debe inyectar por vía subcutánea, en un ángulo de 45-90°. Se debe rotar entre los lugares de administración con cada inyección. No administrar intratecal.

Orden de infusión según esquemas combinados:

- Rituximab, administrar primero el Bortezomib.
- Doxorubicina liposomal pegilada, administrar la misma una hora después del Bortezomib.

POSOLOGIA Y USOS FRECUENTES

Dosificación habitual 1.3 a 1.5mg/m² según esquema.

MIELOMA MÚLTIPLE

- Esquema VMP: SC: 1.3 mg/m² los días 1, 8, 15, y 22 cada 5 semanas en combinación con melfalán y prednisona.
- Esquema RVD: Sc: 1.3 mg/m² los días 1, 8, y 15 cada 3 semanas en combinación con lenalidomida y dexametasona.
- Esquema VCD: SC: 1.3 mg/m² los días 1, 8, 15, y 22 cada 4 semanas en combinación con ciclofosfamida y dexametasona.

- Esquema CyBorD: IV o SC: 1.3 mg/m² los días 1, 4, 8 y 11 cada 4 semanas en combinación con ciclofosfamida y dexametasona
- Esquema Dara-VMP: SC: 1.3 mg/m² dos veces por semana durante las semanas 1, 2, 4, y 5 del primer ciclo de 6 semanas (ciclo 1; 8 dosis/ciclo), seguidas de 1.3 mg/m² una vez por semana durante las semanas 1, 2, 4, y 5 durante 8 ciclos de 6 semanas (ciclos 2 al 9; 4 dosis/ciclo) en combinación con daratumumab, melfalán y prednisona; luego del ciclo 9, daratumumab continúa como agente único.
- Esquema Dara-Vd: SC: 1.3 mg/m² días 1, 4, 8 y 11 cada 21 días en los ciclos 1 a 8 (en combinación con daratumumab y dexametasona)
- Esquema VTd: SC: 1.3 mg/m² días 1, 8, 15, y 22 ciclos cada 4 semanas (en combinación con talidomida y dexametasona).

MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO

IV o SC: 1.3 mg/m² días 1, 4, 8 y 11 cada 21 días. Los tratamientos de más de 8 ciclos. Se pueden administrar una vez por semana (1, 8, 15 y 22) seguido de un descanso de 13 días.

LINFOMA DE CELULAS DEL MANTO

Primera línea de tratamiento; en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona [VcR-CAP]: IV: 1.3 mg/m² días 1, 4, 8 y 11 cada 21 días por 6 ciclos. Si la respuesta se documenta por primera vez en el ciclo 6 se pueden adicionar 2 ciclos.

TOXICIDAD

AJUSTES DE DOSIS

Ajuste de dosis por disfunción renal:

- No requiere ajuste de dosis.
- Administrar post diálisis debido a que puede reducir su concentración.

Ajuste de dosis por disfunción Hepática:

- Moderada o severa (en mieloma múltiple y linfoma de células de manto): En el primer ciclo, reducir a 0.7mg/m² En ciclos subsecuentes puede escalarse a 1mg/m² o reducirse a 0.5mg/m² dependiendo de la tolerancia del paciente.

Otros ajustes

- Condiciones para inicio de ciclo (luego del segundo ciclo) para Linfoma de manto: plaquetas deben ser $\geq 100000/\text{mm}^3$, ANC $\geq 1500/\text{mm}^3$, hemoglobina $\geq 8\text{g/dl}$ y toxicidad no hematológicas volver a grado 1.
- Condiciones para inicio de ciclo para Mieloma múltiple: plaquetas $\geq 70000/\text{mm}^3$, ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ y toxicidad no hematológica volver a grado 1.

Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Neuropática	Sin ajuste	Disminuir a 1 mg/m ²	Suspender hasta que se resuelva, reiniciar a 0.7 mg/m ² semanal	Suspender
Toxicidad Hematológica Linfoma de células de manto			Plaquetas: $<25000/\text{mm}^3$ o Neutropenia $\geq \text{G3}$ (excepto día 1): Suspender por 2 semanas hasta que las plaquetas $>25000/\text{mm}^3$ y/o ANC $\geq 750/\text{mm}^3$ y luego reducir 1 nivel la dosis (1.3 mg/m ² reducir a 1 mg/m ² ; 1 mg/m ² reducir a 0.7 mg/m ²). Si no se resuelve, discontinuar	

<p>No Hematológica (no neuropática)</p> <p>Linfoma de células de manto y Mieloma múltiple</p>			<p>Grado \geq 3: suspender hasta volver a \leq grado 2. Evaluar reiniciar con una reducción de 1 nivel la dosis (1.3 mg/m² reducir a 1 mg/m²; 1 mg/m² reducir a 0.7 mg/m²)</p>	
<p>Hematológica</p> <p>Mieloma múltiple</p>				<p>Plaquetas \leq 30000/mm³ o ANC \leq 750/mm³, suspender y reducir 1 nivel de dosis si se suspenden varias dosis (1.3 mg/m² reducir a 1 mg/m²; 1 mg/m² reducir a 0.7 mg/m²)</p>
<p>Mieloma múltiple y Linfoma de células de manto recaídos</p>			<p>No hematológico: Suspender hasta resolver. Reiniciar con reducción de 25 % la dosis (1.3 mg/m² reducir a 1 mg/m²; 1 mg/m² reducir a 0.7 mg/m²)</p>	<p>Hematológico: Suspender hasta resolver. Reiniciar con reducción de 25 % la dosis (1.3 mg/m² reducir a 1 mg/m²; 1 mg/m² reducir a 0.7 mg/m²)</p>

EFFECTOS ADVERSOS

	Efectos adversos > 10 %	Efectos adversos 1- 10%
Cardiovascular		Hipotensión, enfermedad cardiaca, edema pulmonar agudo, insuficiencia cardiaca, shock cardiogénico, edema pulmonar
SNC	Neuropatía periférica (IV 35-54%; SC 37%) Fatiga, neuralgia, dolor de cabeza, parestesias, mareos	
Dermatológico	Erupción cutánea	Irritación en sitio de aplicación
Gastrointestinal	Diarrea (19-52%), náuseas y vómitos, estreñimiento (24-34%), anorexia, dolor abdominal, disminución del apetito	
Oncológico y hematológico	Trombocitopenia, neutropenia, anemia	Hemorragia
Renal	Hematuria	
Respiratorio	Disnea	Neumonía
Inmunológicos	Infección por herpes zoster	Infección por herpes simple y Zoster
Otros	Fiebre	Deshidratación

BIBLIOGRAFIA

1. NIOSH [2016]. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. By Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. Cincinnati, OH: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention,

National Institute for Occupational Safety and Health. Disponible en

<https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>

2. Drugbank. Disponible en <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00188> Último acceso 03/03/2020
3. ASHP's interactive handbook on injectable drugs. Disponible en <https://www.interactivehandbook.com/MonographListing.aspx> Último acceso 03/03/2020
4. Prospecto Borater <http://web.tuteur.com.ar/archivos/productos/prospecto-borater-bortezomib.pdf>
5. Stabilis. Disponible en <https://www.stabilis.org/Monographie.php?IdMolecule=469>
6. NCCN Guidelines Antiemesis Version 2.2020. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
7. D. Conde-Estévez y J. Mateu-de Antonio Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos Farm Hosp. 2012;36(1):34-42.
8. Micromedex <https://www.micromedexsolutions.com/>. Último acceso 30/03/2020
9. UpToDate <https://www.uptodate.com>. Último acceso 30/03/2020
10. Guía de la Sociedad Argentina de Hematología. Disponible en <http://www.sah.org.ar/>. Último acceso 30/03/2020

Revisión	Fecha	Descripción	Responsables
0	12/10/2020	Versión original	Coord: Farm. Andrea Massa Farm. Maria Elisabet Fuentes Farm. Larrarte Yanina Farm. Villalba Cecilia