

Miasoma® Bortezomib

Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: SC/IV

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib	3,5 mg
Manitol	35 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.
Código ATC: L01XX32.

INDICACIONES

Miasoma® está indicado para:
- El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM).
- El tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (LCLM) quienes recibieron por lo menos una línea de tratamiento.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad de la quimiotripsina del proteosoma 26S en células de mamíferos. El proteosoma 26S es un complejo proteico que degrada a las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo de esta forma, la homeostasis dentro de las células. La inhibición del proteosoma 26S previene la proteólisis que puede afectar múltiples cascadas de señalizaciones dentro de la célula. Esta disrupción de la homeostasis normal lleva a la muerte celular. Los experimentos *in vitro* demuestran que bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerosas. Por otra parte, bortezomib causó *in vivo* un retraso en el crecimiento del tumor en modelos tumorales, incluso en el MM.

Farmacodinamia

Luego de la administración de bortezomib en una dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² dos veces por semana (N=12, por cada nivel de dosis), se obtuvo la máxima inhibición de la actividad del proteosoma 20S (en relación con los valores basales) después de 5 minutos de la administración. La máxima inhibición del proteosoma 20S fue comparable entre ambas dosis. La inhibición máxima tuvo un rango entre 70% y 84% para la dosis de 1 mg/m² y entre el 73% y 83% para la dosis de 1,3 mg/m².

Farmacocinética

Absorción

Luego de la administración intravenosa (IV) de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² de bortezomib en 24 pacientes con MM (N=12 por cada nivel de dosis) las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) luego de la primera dosis fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. Con dosis subsiguientes, cuando se administró dos veces por semana, la C_{max} tuvo un rango entre 67 y 106 ng/ml para la dosis de 1 mg/m² y entre 89 y 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m². La vida media de eliminación de bortezomib luego de múltiples dosis varió entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1 mg/m² y entre 76 y 108 horas después de la dosis de 1,3 mg/m². El aclaramiento corporal total osciló entre 102 y 112 l/h luego de la primera dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente; con un rango entre 15 a 32 l/h luego de dosis subsiguientes de 1 y 1,3 mg/m². Luego de la aplicación IV en bolo o inyección subcutánea (SC) de una dosis de 1,3 mg/m² (N=14 IV, N=17 SC) en pacientes con MM, la exposición sistémica total después de la administración de dosis repetidas fue equivalente, para la administración SC e IV. La C_{max} luego de la administración SC fue de 20,4 ng/ml y fue menor con respecto a la administración IV, 223 ng/ml.

Distribución

El volumen medio de distribución de bortezomib varió entre 498 y 1884 l/m² luego de una dosis única o dosis repetidas de 1 y 1,3 mg/m² en pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que bortezomib se distribuye ampliamente por los tejidos periféricos. La unión a proteínas plasmáticas, en promedio, es del 83% con un rango de concentración entre 100 y 1000 ng/ml.

Metabolismo

Los estudios *in vitro*, con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el cADN sugieren que el bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación mediante las enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19 y 1A2. Bortezomib se metaboliza en menor medida por el citocromo P450, enzimas 2D6 y 2C9. La vía metabólica más importante es la desboronación originándose dos metabolitos desboronados, que luego son hidroxilados. Los metabolitos desboronados del bortezomib son inactivos. Los análisis plasmáticos (N=8) luego de 10 y 30 minutos de administrada la dosis de bortezomib, indican que los valores plasmáticos de los metabolitos son más bajos comparados con la droga original.

Eliminación

No se caracterizaron las vías de eliminación del bortezomib en los humanos.

Efecto de la Edad y el Sexo

Edad
Los análisis de datos, luego de la primera dosis (día 1; ciclo 1) en pacientes con mieloma múltiple que recibieron dosis de bortezomib de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² demostraron que el área bajo la curva (ABC) y la C_{max} tienden a ser menores en pacientes jóvenes. Los pacientes menores de 65 años (N=26) tuvieron valores un 25% menores en el ABC y C_{max} al compararlos con pacientes mayores de 65 años de edad (N=13).

Sexo

Los datos de ABC y C_{max} fueron comparables entre hombres (N=22) y mujeres (N=17), luego de la primera dosis en el primer ciclo para las dosis de 1 y 1,3 mg/m².

Poblaciones especiales

Deterioro hepático

Se evaluaron los efectos del deterioro hepático sobre los parámetros farmacocinéticos del bortezomib en 60 pacientes con cáncer en un rango de dosis entre 0,5 a 1,3 mg/m². El deterioro hepático leve, comparado con los pacientes con función hepática normal, no alteró el ABC del bortezomib. Sin embargo, cuando se analizó a los pacientes con deterioro hepático moderado a severo, el ABC aumento aproximadamente en un 60%. Se recomienda en estos pacientes (deterioro moderado a severo) una dosis de inicio menor y un monitoreo más estricto.

Deterioro renal

Se realizó un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de deterioro renal que fueron clasificados de acuerdo a sus valores de aclaramiento de creatinina (CrCl), en los siguientes grupos: normal: CrCl ≥60 ml/min/1,73 m²; leve: CrCl= 40 - 59 ml/min/1,73 m²; moderado: CrCl= 20 - 39 ml/min/1,73 m² y severo: CrCl <20 ml/min/1,73 m².

También se incluyó en este estudio un grupo de pacientes en diálisis que recibieron la dosis de bortezomib luego de la finalización de la diálisis. Se administró a los pacientes una dosis

de bortezomib entre 0,7 a 1,3 mg/m² dos veces por semana. La exposición a bortezomib, evaluada según el ABC y la C_{max}, fue comparable entre todos los grupos.

Pediatría

No hay datos farmacocinéticos en población pediátrica.

Citocromo P450

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Guías generales

La dosis de inicio recomendada de **Miasoma®** es de 1,3 mg/m², la cual puede ser administrada por vía IV en una concentración de 1 mg/ml o por vía SC en una concentración de 2,5 mg/ml. Cuando se administra por vía IV, **Miasoma®** debe aplicarse en bolo de 3 a 5 segundos.

Se deben utilizar las vías IV o SC, únicamente. **Miasoma®** no debe administrarse por otra vía.

Cada ruta de administración tiene distintas concentraciones, por lo cual, se debe tener precaución al calcular el volumen a administrar.

Monoterapia

Dosis y Ajuste de dosis en pacientes con mieloma múltiple recaído y linfoma de células del manto

Miasoma® en una dosis de 1,3 mg/m² debe administrarse dos veces por semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguido por un período de descanso de 10 días (días 12 a 21). Si se decidiera realizar un tratamiento prolongado por más de ocho ciclos, se deberá administrar **Miasoma®** según el esquema de mantenimiento, una vez por semana durante 4 semanas (días 1; 8; 15 y 22), seguido de un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35). Debe transcurrir, por lo menos, 72 horas de diferencia entre dosis consecutivas de **Miasoma®**.

El tratamiento con **Miasoma®** se debe suspender cuando el paciente presente toxicidad hematológica grado 4 o toxicidad no hematológica grado 3, excluyendo la toxicidad neurológica. Una vez que los síntomas de la toxicidad hayan resuelto, la terapia con **Miasoma®** puede reiniciarse con una disminución de la dosis del 25% (de 1,3 mg/m² a 1 mg/m² o de 1 mg/m² a 0,7 mg/m²).

Dosis y Ajuste de dosis por neuropatía periférica

Se debe considerar la vía SC en aquellos pacientes con neuropatía periférica preexistente o con alto riesgo de padecerla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con **Miasoma®** solamente luego de un cuidadoso análisis del riesgo-beneficio.

Los pacientes que experimenten signos de neuropatía periférica o un empeoramiento de su cuadro durante la terapia con **Miasoma®**, pueden requerir una disminución de la dosis y/o una disminución de la intensidad de la dosis.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS DE MIASOMA® EN PACIENTES CON NEUROPATÍA DOLOROSA Y/O SENSORIAL PERIFÉRICA O NEUROPATÍA MOTORA.

Severidad de la neuropatía periférica (Signos y síntomas)*	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1 (sin síntomas; pérdida del reflejo tendinoso profundo y/o parestesia) sin dolor o pérdida de funciones	Sin modificación en la dosis y/o régimen.
Grado 1 con dolor o grado 2 (síntomas moderados; limitación de la actividad diaria instrumental **)	Disminuir Miasoma® a 1 mg/m ² .
Grado 2 con dolor o grado 3 (síntomas severos, limitación en las actividades diarias de cuidado personal ***)	Postergar la terapia con Miasoma® hasta que la toxicidad se resuelva. Luego reiniciar Miasoma® con una dosis de 0,7 mg/m ² una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias con riesgo de vida, indicación de intervención médica urgente)	Discontinuar Miasoma® .

* Grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE v.4.0).

**Actividades diarias instrumentales: se refiere a la preparación de las comidas, ir de compras, utilizar el teléfono, manejar dinero, etc.

*** Actividades diarias de cuidado personal: bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en la cama.

Dosis en pacientes con deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren ajuste en la dosis de inicio de bortezomib. Aquellos pacientes con deterioro hepático moderado o severo deben iniciar el tratamiento con **Miasoma®** con una dosis disminuida de 0,7 mg/m² durante el primer ciclo y en las dosis subsiguientes se puede evaluar un aumento a 1 mg/m² o una disminución de la dosis a 0,5 mg/m², de acuerdo con la tolerancia del paciente.

MODIFICACIÓN DE DOSIS INICIAL DE MIASOMA® EN PACIENTES CON DETERIORO HEPÁTICO

	Valores de bilirrubina	Valores de ASAT	Modificación de la dosis de inicio
Leve	≤1 x límite superior de la normalidad (LSN)	>LSN	Ninguna
	>1,0x - 1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	>1,5x - 3x LSN	Cualquiera	Disminuir la dosis de Miasoma® a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Se debe considerar un aumento de la dosis a 1 mg/m ² o una disminución a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.
Severo	>3x LSN	Cualquiera	

Terapia combinada

Dosis en pacientes con mieloma múltiple vírgenes de tratamiento quimioterápico

Miasoma® inyectable, se administra en combinación con melfalán y prednisona por vía oral, durante nueve ciclos de seis semanas de duración cada uno. En los cuatro primeros ciclos, **Miasoma®** se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). El resto de los ciclos (quinto al noveno) la administración de **Miasoma®** será semanal (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir por lo menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Miasoma®**.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO

Miasoma® dos veces por semana (Ciclo 1 → 4)												
semana	1		2		3		4		5		6	
Miasoma® 1,3 mg/m ²	Día 1	Día 4	Día 8	Día 11	Descanso		Día 22	Día 25	Día 29	Día 32		
Melfalán 9 mg/m ² Prednisona 60 mg/m ²	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	-----		-----		-----		Descanso	

Miasoma® una vez por semana (Ciclo 5 – 9)									
Semana	1		2		3	4		5	6
Miasoma 1,3 mg/m ²	Día 1		Día 8		Descanso	Día 22		Día 29	
Melfalán 9 mg/m ² Prednisona 60 mg/m ²	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4		-----	-----	-----	Descanso

Modificaciones de la dosis y reinicio de la terapia de **Miasoma®** cuando se administra en combinación con melfalán y prednisona
Antes de iniciar cualquier ciclo de tratamiento con **Miasoma®** en combinación con melfalán y prednisona:

- El recuento de plaquetas debe ser por lo menos de 70.000/mm³ y el recuento absoluto de neutrófilos por lo menos de 1.000/mm³.
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto (grado 1) o retomar los valores basales.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS DURANTE LOS CICLOS EN TERAPIA COMBINADA CON MIASOMA®; MELFALÁN Y PREDNISONA	
Toxicidad	Modificación de dosis o retraso en la aplicación
Toxicidad hematológica durante un ciclo:	
Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada grado 4, trombocitopenia con sangrado en el ciclo anterior.	Considerar una disminución de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
Si el recuento de plaquetas no es superior a 30.000/mm ³ o el RAN no es superior a 750 mg/mm ³ en aplicación diaria de Miasoma® , salvo el primer día.	Demorar la dosis de Miasoma® .
Si varias dosis de Miasoma® fueron retrasadas debido a toxicidad.	Disminuir la dosis de Miasoma® en un nivel de una dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²)
Toxicidad no hematológica grado 3 o mayor.	Retrasar la dosis de Miasoma® hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto (grado 1 o valores basales). Luego se debe reiniciar la dosis de Miasoma® disminuyendo un 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)

Precauciones para la administración

La cantidad de droga contenida en un frasco ampolla puede exceder la dosis usual requerida. Se debe tener precaución en el cálculo de la dosis para evitar la sobredosis. Cuando se administra por vía SC, los sitios de inyección (muslo o abdomen) deben ser rotados. Las nuevas inyecciones deben ser aplicadas por los menos con una distancia de 2,5 cm del sitio anterior y nunca en lugares que presenten sensibilidad, induraciones, eritemas o equimosis.

De ocurrir reacciones en el sitio de inyección luego de la administración, se puede administrar una solución menos concentrada de **Miasoma®** (1 mg/ml en lugar de 2,5 mg/ml) en forma SC. En algunas situaciones, se puede considerar la vía de administración IV.

Miasoma® es un medicamento antineoplásico. Se deben tener en cuenta los correctos procedimientos para manejo y disposición de la droga.

Reconstitución/preparación para la administración subcutánea e intravenosa

Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación empleando correctas técnicas de asepsia. Se recomienda el uso de guantes y vestimenta protectora a fin de evitar el contacto con la piel.

Se debe reconstituir únicamente con solución de cloruro de sodio 0,9%. El producto reconstituido debe ser una solución clara e incolora. Se deben utilizar distintos volúmenes de cloruro de sodio 0,9% para la reconstitución del producto según las diferentes vías de administración.

La concentración de la solución de bortezomib para la administración SC (2,5 mg/ml) es mayor que la utilizada para la administración IV (1 mg/ml). Ya que cada vía de administración tiene una concentración diferente, se debe tener sumo cuidado en el volumen a calcular para la administración.

VOLÚMENES DE RECONSTITUCIÓN Y CONCENTRACIÓN FINAL PARA LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA Y SUBCUTÁNEA			
Vía de administración	Bortezomib (mg/frasco ampolla)	Diluyente (cloruro de sodio 0,9%)	Concentración final de bortezomib (mg/ml)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 ml	1 mg /ml
Subcutánea	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

La dosis debe ser individualizada para prevenir la sobredosis. Luego de determinar la superficie corporal del paciente en metros cuadrados, se deben utilizar las ecuaciones correspondientes para calcular el volumen total en ml de **Miasoma®** reconstituido a ser administrado.

Administración intravenosa (1mg/ml)

Volumen total de **Miasoma®** a ser administrado (ml) = Dosis de **Miasoma®** (mg/m²) x superficie corporal (m²)/1 mg/ml

Administración subcutánea (2,5 mg/ml)

Volumen total de **Miasoma®** (ml) a ser administrado = Dosis de **Miasoma®** (mg/m²) x superficie corporal (m²)/2,5 mg/ml
Los productos para uso parenteral deben ser inspeccionados visualmente para evaluar que no contengan partículas ni exista decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Si se observa alguna partícula o decoloración, no se debe utilizar el producto reconstituido.

CONTRAINDICACIONES

Miasoma® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes. **Miasoma®** está contraindicado para administración intratecal. Se han descrito eventos fatales con la administración intratecal de bortezomib.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Miasoma® deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas. Se deben controlar los recuentos de sangre completos con frecuencia durante el tratamiento con **Miasoma®**. En general, el perfil de seguridad de los pacientes tratados con bortezomib en monoterapia fue similar a la observada en pacientes tratados con bortezomib en combinación con melfalán y prednisona.

Neuropatía periférica

La terapia con bortezomib puede provocar neuropatía periférica fundamentalmente sensorial. Sin embargo, se han reportado casos de neuropatía sensorial y motora severa. Los pacientes con síntomas pre existentes (entumecimiento, dolor o sensación de quemazón en manos y pies) y/o signos de neuropatía periférica pueden experimentar un agravamiento de su neuropatía periférica (incluso ≥ grado 3), durante el tratamiento con bortezomib.

Deberán monitorearse los síntomas de neuropatía, como la sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. Estudios en fase 3, en pacientes con MM en recaída, donde se compararon diferentes vías de administración (SC vs. IV), la incidencia de neuropatía periférica grado ≥2, fue del 24% para la vía SC y del 38% para la vía IV. La neuropatía periférica grado ≥3 ocurrió en el 6% de los pacientes que recibieron bortezomib por vía SC, en comparación con el 15% por vía IV. Se debe considerar la vía SC

en aquellos pacientes con neuropatía periférica preexistente o con alto riesgo de padecerla. Los pacientes que experimenten episodios de neuropatías o empeoramiento del cuadro clínico preexistente, pueden requerir una disminución de la dosis de **Miasoma®** o un esquema de menor intensidad. En un estudio donde se comparó bortezomib vs. dexametasona, en pacientes con mieloma en recaída, se reportó una mejoría o resolución de la neuropatía periférica en el 48% de los pacientes con grado ≥2 luego del ajuste de dosis o interrupción. Una mejoría o resolución de la neuropatía periférica fue reportada en el 73% de los pacientes que discontinuaron la medicación por toxicidad grado 2 o quienes tuvieron toxicidad grado ≥3 en estudios de fase 2. No se estudió la evolución a largo plazo de la neuropatía periférica en los pacientes con LCM.

Hipotensión

La incidencia de hipotensión (postural, ortostática e hipotensión sin otra calificación) fue del 8%. Estos efectos se observaron durante todo el tratamiento. Se debe tener especial cuidado en los pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicación con conocidos efectos de hipotensión y pacientes con antecedentes de deshidratación. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir ajustes de las medicaciones anti hipertensivas, hidratación o la administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos.

Toxicidad cardíaca

Se reportó en pacientes que recibieron tratamiento con bortezomib un cuadro agudo de falla cardíaca congestiva o exacerbación de uno previo, como así también, disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, incluso en pacientes sin factores de riesgo. Deben ser cuidadosamente monitoreados los pacientes con factores de riesgo o enfermedad cardíaca pre existente. En un estudio con pacientes con mieloma múltiple en recaída, la incidencia de desórdenes cardíacos relacionados con el tratamiento fue del 8% (bortezomib) y 5% (dexametasona). La incidencia de reacciones adversas que sugieren la presencia de falla cardíaca congestiva (edema agudo de pulmón, edema de pulmón, falla cardíaca, falla cardíaca congestiva, shock cardiogénico) fue ≤1% en el grupo de bortezomib. En el grupo de dexametasona, la frecuencia fue ≤1% para falla cardíaca y falla cardíaca congestiva. No se reportaron reacciones de edema agudo de pulmón, edema de pulmón o shock cardiogénico. Se reportaron casos aislados de prolongación del intervalo QT; aunque la causalidad no fue establecida.

Toxicidad pulmonar

Se reportaron en pacientes tratados con bortezomib casos de síndrome de distres respiratorio del adulto y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como por ejemplo: neumonitis, neumonía intersticial e infiltrado pulmonar. Algunos de estos eventos fueron fatales. En el caso de síntomas nuevos o que se agraven los existentes, un diagnóstico precoz debería ser realizado y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente.

En ensayos clínicos, dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2 g/m² por día), daunorrubicina en infusión continua y bortezomib para el tratamiento de leucemia mielocítica aguda en recaída fallecieron por distres respiratorio del adulto. No se recomienda la administración conjunta de estas drogas (bortezomib, citarabina en altas dosis y daunorrubicina en infusión continua). Existen reportes de hipertensión pulmonar, en ausencia de falla cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar significativa. Se debe considerar la interrupción de **Miasoma®**, de presentarse nuevos eventos o empeoramiento de los síntomas cardiopulmonares.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (anteriormente conocido como Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible)

Se reportó esta patología en pacientes que recibieron bortezomib. El síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) es un desorden neurológico infrecuente y reversible que se presenta con convulsiones, hipertensión, cefalea, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. Para confirmar el diagnóstico se utiliza la resonancia magnética nuclear del cerebro. Se debe discontinuar el **Miasoma®** en pacientes con SEPR. Se desconoce la seguridad de reiniciar **Miasoma®** en pacientes que tuvieron SEPR con anterioridad.

Toxicidad gastrointestinal

La terapia con bortezomib puede causar náuseas, diarrea, constipación y vómitos. En algunas circunstancias es necesario el uso de antieméticos y anti-diarreicos. Puede ocurrir íleo. Para evitar la deshidratación se recomienda el reemplazo de fluidos y electrolitos. En casos de síntomas severos, se debe suspender el **Miasoma®**.

Trombocitopenia/neutropenia

Bortezomib puede provocar trombocitopenia y neutropenia, que ocurre luego de la última dosis de cada ciclo y se recupera antes del inicio del ciclo subsiguiente. Este patrón cíclico de disminución de plaquetas y neutrófilos y su recuperación antes del inicio del próximo ciclo, permanece durante los ocho ciclos de la terapia (en la aplicación de dos veces por semana) no existiendo evidencia de trombocitopenia y neutropenia acumulativa. El nadir promedio del recuento de plaquetas fue aproximadamente 40% de los valores basales. En un estudio clínico con pacientes con mieloma múltiple en recaída la incidencia de eventos hemorrágicos significativos (≥ grado 3) fue del 2% en la rama de bortezomib y <1% en la rama de dexametasona. Se recomienda un monitoreo frecuente de los hemogramas durante el tratamiento con **Miasoma®**. Se debe solicitar un recuento de plaquetas antes de cada aplicación. Los pacientes que experimentan trombocitopenia pueden requerir cambios en la dosis y esquema. Se reportaron episodios de hemorragia intracerebral y gastrointestinal en asociación con bortezomib. Se puede considerar la indicación de transfusiones.

SEVERIDAD DE LA TROMBOCITOPENIA EN RELACIÓN AL VALOR DE PLAQUETAS PREVIO AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE RECAÍDO			
Recuento de plaquetas previo al tratamiento	Cantidad de pacientes (331)	Cantidad (%) de pacientes con recuento de plaquetas <10.000/mm ³	Cantidad (%) de pacientes con recuento de plaquetas 10.000 - 25.000/mm ³
≥75.000/mm ³	309	8 (3)	36 (12)
>50.000 - <75.000/mm ³	14	2 (14)	11 (79)
≥10.000 - <50.000/mm ³	7	1 (14%)	5 (71)

Síndrome de lisis tumoral

Se reportaron casos de síndrome de lisis tumoral en pacientes tratados con bortezomib. Los pacientes con riesgo de padecer síndrome de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del inicio del tratamiento. Se recomienda un control estricto de estos pacientes y tomar las precauciones apropiadas.

Toxicidad hepática

Se han reportado episodios de falla hepática aguda en pacientes que recibieron múltiples medicaciones en forma concomitante y con serias condiciones médicas. Otras reacciones hepáticas reportadas fueron: hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. Se debe interrumpir la terapia con **Miasoma®** para evaluar la reversibilidad. No existe suficiente información sobre la re exposición en estos pacientes

Interacciones medicamentosas

Bortezomib es sustrato del citocromo P450 3A4, 2C19 y 1A2. **Inhibidores de la CYP3A4**
La administración en 12 pacientes de ketoconazol (un potente inhibidor de la CYP3A4) en forma concomitante incrementó la

exposición de bortezomib en un 35%. Se deben monitorear a estos pacientes para evaluar los signos de toxicidad y evaluar una disminución de la dosis de bortezomib cuando se administra en forma concurrente con inhibidores de la CYP3A4 (por ejemplo: ketoconazol, ritonavir).

Inhibidores de la CYP2C19

La coadministración de omeprazol (un potente inhibidor de la CYP2C19) en 17 pacientes, no tuvo efecto sobre la exposición de bortezomib.

Inductores de la CYP3A4

La administración de rifampicina (un potente inductor de la CYP3A4) puede disminuir la exposición a bortezomib en por lo menos un 45%. Se puede producir una disminución en la eficacia de bortezomib cuando se usa en combinación con inductores potentes de la CYP3A4, y por tal motivo, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes (rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital) de esta enzima en pacientes en tratamiento con **Miasoma®**.

Se debe evitar el uso concurrente de **Miasoma®** y la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) ya que puede disminuir la exposición de bortezomib en forma impredecible.

Dexametasona

La administración concurrente de bortezomib con dexametasona (inductor débil de la CYP3A4), en 7 pacientes, no tuvo efectos sobre la exposición de bortezomib.

Melfalán - prednisona

La administración concomitante de melfalán-prednisona (en 21 pacientes) aumentó la exposición de bortezomib en un 17%. Sin embargo, este aumento es poco probable que sea clinicamente relevante.

Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con bortezomib.

Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica utilizando células ováricas de hámster chino. Bortezomib no fue genotóxico cuando se testeó *in vitro* en el ensayo de mutagenicidad (test de Ames), como así tampoco *in vivo*, en el ensayo de micronúcleo de ratones.

No fueron realizados estudios de fertilidad, pero se efectuaron ensayos sobre los tejidos reproductivos (estudios de toxicidad general). En un estudio de toxicidad de 6 meses, se observaron efectos degenerativos en los ovarios con una dosis $\geq 0,3$ mg/m² (un 25% la dosis recomendada) y en los testículos con una dosis de 1,2 mg/m². Bortezomib puede tener potenciales efectos sobre la fertilidad de hombres y mujeres.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo. Categoría D

Bortezomib no fue teratogénico en los estudios preclínicos realizados en ratas y conejos, con la máxima dosis ensayada (0,075 mg/kg; 0,5 mg/m² en ratas; 0,6 mg/m² en conejos) al administrarse durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente la mitad de la utilizada en la clínica (1,3 mg/m² basándose en el área de superficie corporal).

Cuando se administró bortezomib a conejas preñadas durante la organogénesis (dosis 0,05 mg/kg = 0,6 mg/m²) se observó una significativa pérdida pos implantar y una disminución del número de fetos vivos. Los fetos vivos de esas camadas tuvieron una disminución significativa del peso. Esta dosis fue aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m² basándose en el área de superficie corporal.

Se desconoce si el bortezomib atraviesa la barrera placentaria. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si la mujer se embaraza durante el tratamiento con esta droga o si se utiliza **Miasoma®** durante el embarazo, se le debe comunicar a la paciente los potenciales riesgo para el feto.

Lactancia

Se desconoce si bortezomib se excreta por leche materna. Dado que muchas drogas se excretan por leche materna, y debido a las potenciales reacciones adversas serias para el bebe, se debe tomar la decisión de discontinuar con la droga o con la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

Se debe advertir a las pacientes que utilicen medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo y que eviten el amamantamiento durante el tratamiento con **Miasoma®**.

USO PEDIÁTRICO

No se estableció la seguridad y eficacia de bortezomib en población pediátrica.

USO GERIÁTRICO

De los 669 pacientes que fueron enrolados en el estudio de MM en recaída, 245 (37%) tenían 65 años o más, de los cuales 125 (38%) estaban en la rama de bortezomib y 120 (36%) en la rama de dexametasona. El tiempo promedio hasta la progresión y la duración media de la respuesta en pacientes mayores a 65 años fue mayor en el grupo tratado con bortezomib, comparado con dexametasona (5,5 meses vs. 4,3 meses y 8 meses vs. 4,9 meses, respectivamente). En la rama de bortezomib, el 40% (N=50) de los pacientes evaluables mayores de 65 años experimentaron respuesta (CR+PR) versus el 18% (n=21) en el grupo tratado con dexametasona. La incidencia de eventos grado 3 y 4 fue del 64%, 78% y 75% en la rama de bortezomib para los pacientes mayores de 50 años, entre 51 y 64 años y mayores de 65 años, respectivamente. No se observó diferencia en seguridad y eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los pacientes más jóvenes (rama bortezomib), pero no se puede descartar un mayor grado de sensibilidad en los pacientes adultos.

POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes con deterioro renal

Los parámetros farmacocinéticos de bortezomib no están influenciados por el grado de deterioro renal. Por tal motivo, no es necesario un ajuste en la dosis de **Miasoma®** en pacientes con insuficiencia renal.

Bortezomib se puede administrar luego de la diálisis, ya que puede disminuir las concentraciones de bortezomib.

Pacientes con deterioro hepático

Bortezomib es metabolizado por las enzimas hepáticas. La exposición al bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado (bilirrubina $\geq 1,5$ - $3 \times$ VSN) y severo (bilirrubina $>3 \times$ VSN). Se debe disminuir la dosis de inicio en estos pacientes y ser supervisados de cerca para monitorear toxicidades.

Pacientes con diabetes

Se reportaron durante los ensayos clínicos episodios de hipoglucemia e hiperglucemia, en pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales. Por tal motivo, se recomienda en pacientes tratados con hipoglucemiantes orales que reciban **Miasoma®**, un monitoreo exhaustivo de los valores de glucemia y un ajuste de la medicación antihiperglicémica.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MÁQUINAS

Debido a que **Miasoma®** puede estar asociado con fatiga, mareos, síncope, hipotensión ortostática/postural, diplopía o bien visión borrosa, los pacientes deben tener cuidado al conducir vehículos y al operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con bortezomib fueron: insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar,

síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con bortezomib fueron: náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, piroxia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y migraja. Las siguientes reacciones adversas fueron consideradas probablemente o posiblemente relacionadas con bortezomib. A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$); muy raras ($<1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Se incluyen las reacciones adversas pos comercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), neumonía ^a , herpes simple ^a , infección fúngica ^a
	Poco frecuentes	Infección ^a , infecciones bacterianas ^a , infecciones virales ^a , sepsis (incluyendo shock séptico) ^a , bronconeumonía, infección por virus herpes ^a , meningococcalitis herpética ^a , bacteriemia (incluyendo estafilocócica), orzuelo, gripe, celulitis, infección relacionada con el dispositivo, infección cutánea ^a , infección de oído ^a , infección por estafilococos, infección dental ^a
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), infección por el virus de Epstein-Barr, herpes genital, amigdalitis, mastoiditis, síndrome de fatiga pos viral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, leucemia plasmocítica, carcinoma de células renales, masa, micosis fungoide, neoplasia benigna ^a
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia ^a , neutropenia ^a , anemia ^a
	Frecuentes	Leucopenia ^a , linfopenia ^a
	Poco frecuentes	Panцитopenia ^a , neutropenia febril, coagulopatía ^a , leucocitosis ^a , linfadenopatía, anemia hemolítica ^a
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, trombocitosis ^a , síndrome de hiperviscosidad, trastorno plaquetario NE, púrpura trombocitopénica, trastorno sanguíneo NE, diátesis hemorrágica, infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema ^a , hipersensibilidad ^a
	Raras	Shock anafiláctico, amiloidosis, reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing ^a , hipertiroidismo ^a , secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de peso
	Frecuentes	Deshidratación, hipopotasemia ^a , hiponatremia ^a , glucemia anormal ^a , hipocalcemia ^a , alteraciones enzimáticas ^a
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, retraso del crecimiento ^a , hipomagnesemia ^a , hipofosfatemia ^a , hiperpotasemia ^a , hipercalemia ^a , hipertermia ^a , ácido úrico anormal ^a , diabetes mellitus ^a , retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia ^a , acidosis, desequilibrio hidroelectrolítico ^a , sobrecarga de líquidos, hipocalcemia ^a , hipovolemia, hipercloremia ^a , hiperfosfatemia ^a , trastorno metabólico, deficiencia del complejo de vitamina B, deficiencia de vitamina B12, gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo ^a , trastorno de ansiedad ^a , trastornos y alteraciones del sueño ^a
	Poco frecuentes	Trastorno mental ^a , alucinaciones ^a , trastorno psicótico ^a , confusión ^a , inquietud
	Raras	Ideación suicida ^a , trastorno de adaptación, delirio, disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías ^a , neuropatía periférica sensitiva, disestesia ^a , neuralgia ^a
	Frecuentes	Neuropatía motora ^a , pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), mareo ^a , disgeusia ^a , letargo, cefalea ^a
	Poco frecuentes	Tembor, neuropatía periférica sensitivomotora, discinesia ^a , alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio ^a , pérdida de la memoria (excluyendo demencia) ^a , encefalopatía ^a , síndrome de encefalopatía posterior reversible ^a , neurotoxicidad, trastornos convulsivos ^a , neuralgia post-herpética, trastorno del habla ^a , síndrome de las piernas inquietas, migraña, cática, trastorno de la atención, reflejos anormales ^a , parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral ^a , hemorragia intracranial (incluyendo subaracnoidea) ^a , edema cerebral, accidente isquémico transitorio, coma, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, neuropatía autónoma, parálisis craneal ^a , parálisis ^a , parésia ^a , presíncope, síndrome del tronco encefálico, trastorno cerebrovascular, lesión de raíces nerviosas, hiperactividad psicomotora, compresión de médula espinal, trastorno cognitivo NE, disfunción motora, trastorno del sistema nervioso NE, radiculitis, babeo, hipotonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo ^a , trastornos de la visión ^a , conjuntivitis ^a
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular ^a , infección de los párpados ^a , inflamación ocular ^a , diplopía, ojo seco ^a , irritación ocular ^a , dolor de ojo, aumento del lagrimeo, secreción ocular
	Raras	Lesión corneal ^a , exoftalmia,atitis, escotoma, trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, dacrioadenitis adquirida, fotofobia, fotopsia, neuropatía óptica ^a , diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera) ^a
Trastornos del oído y laberinto	Frecuentes	Vértigo ^a
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus) ^a , hipocausia (hasta e incluyendo sordera), molestias de oídos ^a
	Raras	Hemorragia de oído, neuronitis vestibular, trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco ^a , parada cardiorrespiratoria ^a , fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha) ^a , aritmia ^a , taquicardia ^a , palpitaciones, angina de pecho, pericarditis (incluyendo derrame pericárdico) ^a , miocardiopatía ^a , disfunción ventricular ^a , bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, infarto de miocardio ^a , bloqueo auriculoventricular ^a , trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), torsades de pointes, angina inestable, trastornos de la válvula cardíaca ^a , insuficiencia coronaria, parada sinusal.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión ^a , hipotensión ortostática, hipertensión ^a
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular ^a , trombosis venosa profunda ^a , hemorragia ^a , tromboflebitis (incluyendo superficial), colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), flebitis, rubefacción ^a , hematóma (incluyendo perirrenal) ^a , insuficiencia circulatoria periférica ^a , vasculitis, hiperemia (incluyendo ocular) ^a
Raras	Embolismo periférico, infoedema (incluyendo edema), entromelalgia, vasodilatación, decoloración venosa, insuficiencia venosa	

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea ^a , epistaxis, infección de las vías respiratorias altas/bajas ^a , tos ^a
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, derrame pleural, edema pulmonar (incluyendo agudo), hemorragia alveolar pulmonar ^a , broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica ^a , hipoxemia ^a , congestión de vías respiratorias ^a , hipoxia, pleuritis ^a , hipo, rinorrea, distonía, sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo, apnea, neumotórax, atelectasia, hiperensión pulmonar, hemoptisis, hiperventilación, ortopnea, neumonitis, alcalosis respiratoria, taquipnea, fibrosis pulmonar, trastorno bronquial ^a , hipocapnia ^a , neumopatía intersticial, infiltración pulmonar, tirantez de garganta, sequedad de garganta, aumento de la secreción de vías respiratorias altas, irritación de garganta, síndrome de tos de las vías aéreas superiores
	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos ^a , diarrea ^a , estreñimiento.
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas) ^a , dispepsia, estomatitis ^a , distensión abdominal, dolor orofaríngeo ^a , dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico) ^a , trastorno oral ^a , flatulencia.
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica) ^a , hematemesis, hinchazón de los labios ^a , obstrucción gastrointestinal (incluyendo íleo) ^a , molestias abdominales, úlceras bucales ^a , enteritis ^a , gastritis ^a , sangrado gingival, enfermedad por reflujo gastroesofágico ^a , colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i>) ^a , colitis isquémica ^a , inflamación gastrointestinal ^a , dislagia, síndrome de intestino irritable, trastorno gastrointestinal NE, lengua saburral, trastorno de la motilidad gastrointestinal ^a , trastorno de las glándulas salivales ^a
	Raras	Pancreatitis aguda, peritonitis ^a , edema lingual ^a , ascitis, esofagitis, queratitis, inconciencia fecal, atonía del esfínter anal, fecaloma ^a , úlcera y perforación gastrointestinal ^a , hipertrofia gingival, megacolon, secreción rectal, ampollas orofaríngeas ^a , dolor de labios, periodontitis, fisura anal, cambio de los hábitos intestinales, proctalgia, heces anómalas
	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas ^a
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), hepatitis ^a , colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari, hepatitis por citomegalovirus, hemorragia hepática, coledoclitiasis.
	Frecuentes	Exantema ^a , prurito ^a , eritema, piel seca
Trastornos musculoesquelético y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Eritema multiforme, urticaria, dermatosis neutrofilica febril aguda, erupción cutánea tóxica, necrólisis epidérmica tóxica ^a , síndrome de Stevens-Johnson ^a , dermatitis ^a , trastorno capilar ^a , Petequias, equimosis, lesión cutánea, púrpura, masa cutánea ^a , psoriasis, hiperhidrosis, sudores nocturnos, úlcera de cúbico ^a , acné ^a , ampolla ^a , trastorno de la pigmentación ^a
	Raras	Reacción cutánea, infiltración linfocítica de Jessner, síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, hemorragia subcutánea, lividez reticular, induración cutánea, pápula, reacción de fotosensibilidad, seborrea, sudor frío, trastorno cutáneo NE, eritrosis, úlcera cutánea, trastorno de las uñas
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Espasmos musculares ^a , dolor de las extremidades, debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, tumefacción articular, artritis ^a , rigidez articular, miopatías ^a , sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, síndrome de la articulación temporomandibular, fistula, derrame articular, dolor de mandíbula, trastorno óseo, infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo ^a , quiste sinovial
Trastornos reproductor y la mama	Frecuentes	Insuficiencia renal ^a
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica ^a , infección urinaria ^a , signos y síntomas en las vías urinarias ^a , hematuria ^a , retención urinaria, trastorno de la micción ^a , proteinuria, azoemia, oliguria ^a , polaquiuria
	Raras	Irritación de la vejiga
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, dolor genital ^a , disfunción erectil
	Raras	Trastorno testicular ^a , prostatitis, trastorno mamario en las mujeres, hipersensibilidad del epidídimo, epididimitis, dolor pélvico, úlceras vulvares
	Raras	Aplasia, malformación gastrointestinal, ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia ^a , fatiga, astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), escalofríos, dolor ^a , malestar ^a
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general ^a , edema facial ^a , reacción en el lugar de inyección ^a , trastorno de las mucosas ^a , dolor torácico, alteración de la marcha, sensación de frío, extravasación ^a , complicación relacionada con el catéter ^a , cambio en la sed ^a , malestar torácico, sensación de cambio de la temperatura corporal ^a , dolor en el lugar de inyección ^a
Exploraciones complementarias	Raras	Muerte (incluyendo súbita), fracaso multigangnico, hemorragia en el lugar de inyección ^a , hernia (incluyendo de hiato) ^a , deterioro de la cicatrización ^a , inflamación, fiebilitis en el lugar de inyección ^a , hipersensibilidad a la exploración, úlcera, irritabilidad, dolor torácico no cardíaco, dolor en el lugar del catéter, sensación de cuerpo extraño
	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia ^a , análisis de proteínas anormal ^a , aumento de peso, análisis sanguíneo normal ^a , aumento de la proteína C reactiva
Lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raras	Gases sanguíneos anormales ^a , alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT) ^a , alteración del índice normalizado internacional ^a , descenso del pH gástrico, aumento de la agregación plaquetaria, aumento de la troponina I, serología e identificación vírica ^a , análisis de orina normal ^a
	Poco frecuentes	Caidas, contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, fracturas ^a , escalofríos ^a , lesión facial, lesión articular ^a , quemaduras, laceraciones, dolor relacionado con el procedimiento, lesiones por radiación ^a
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

^a Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

^b Reacción adversa postcomercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus Herpes zóster

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama Vc+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento Vc+M+P fue del 17% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3% en los pacientes que sí la recibieron.

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

En los ensayos en los que borteozomib fue administrado como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona y dexametasona-talidomida, la incidencia de neuropatía periférica (NP) en los regímenes en combinación se observa en la siguiente tabla:

	VAD N = 239	VdDx N=239	TDx N=126	VcTDx N=130
Incidencia de neuropatía periférica (%)				
Todos los grados	3	15	12	45
≥grado 2 NP	1	10	2	31
≥grado 3 NP	<1	5	0	5
Interrupción por NP	<1	2	1	3

VAD=vincristina, adriamicina, dexametasona. VcDx= borteozomib, dexametasona.

TDx= talidomina, dexametasona. VcTDx= borteozomib, taladomida.

NP=neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva y polineuropatía.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída

En un estudio en el que el retratamiento con borteozomib fue administrado a 130 pacientes con MM en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía borteozomib, los acontecimientos adversos más frecuentes de todos los grados que aparecieron en al menos el 25% de los pacientes fueron trombocitopenia (55%), neuropatía (40%), anemia (37%), diarrea (35%), y estreñimiento (28%). Todos los grados de neuropatía periférica y neuropatía periférica de grado ≥3 se observaron en un 40% y un 8,5% de los pacientes, respectivamente.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico para la sobredosis de borteozomib. Se comunicó en humanos resultados fatales luego de la administración de más del doble de la dosis terapéutica recomendada, que se asociaron con un comienzo agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia. En el caso de sobredosis, se debe monitorear los signos vitales del paciente e iniciar los apropiados controles de soporte.

Estudios en animales (monos y perros) mostraron que la dosis intravenosa de borteozomib de dos veces la recomendada, sobre la base de mg/m², se asoció con aumentos de la frecuencia cardíaca, disminuciones en la contractilidad, hipotensión y muerte. En estudios realizados en perros, se observó un ligero aumento en el intervalo QT corregido, con dosis que provocaron la muerte. En monos, dosis de 3 mg/m² y mayores (aproximadamente dos veces la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión que comenzó una hora después de la administración, con progresión hacia la muerte entre 12 a 14 horas luego de la administración de la droga.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN:

Miasoma® 3,5 mg: envases con un frasco ampolla con 3,5 mg de borteozomib.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. Retener en el envase original y proteger de la luz.

Solución Reconstituida

Miasoma® no contiene conservantes antimicrobianos. Cuando se reconstituye según indicaciones, se debe conservar a 25 °C y debe ser administrado dentro de las ocho horas de su preparación.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:

Bioprofarma Bagó S.A.

(011) 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:

ANMAT

0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Nazarre 3446/54, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 58220.

Prospecto aprobado por la ANMAT. Disposición N°: 13752/16.

Paraguay: Condición de venta: venta bajo receta. Importado por Laboratorios Bagó del Paraguay S.A., Avda. Rca. Argentina esq. Mcal López, Edificio Torre de las Américas, piso 10. Tel: (+59521) 660 060 (RA). Reg. Q.F. Ma. Rutlila Vargas. Reg. Prof. N° 4.085. Distribuidor y acondicionador secundario: Intercom Farmacéutica del Paraguay S.A., Tte. Rómulo Ríos c/Peru, dpto. N° 6, Gical. Tel: (+59521) 614 662/3.

Fecha de última revisión: Enero 2022

Código: 530PRA/1



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com