

Miasoma® Bortezomib 3,5 mg

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: L01XG01.

INDICACIONES

Monoterapia: está indicado:

- En monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple (MM) en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con MM que no han sido previamente tratados y que sean candidatos para recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con MM que no han sido previamente tratados y que sean candidatos para recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad de la quimotripsina 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. Bortezomib es muy selectivo para el proteosoma. En concentraciones de 10 micromolar (µM), no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1.500 veces superior a la que muestra por la siguiente enzima preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado *in vitro*, y se ha demostrado que bortezomib se disocia del proteosoma con una t½ de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por bortezomib es reversible. La inhibición del proteosoma mediada por bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B (NF-κB). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF-κB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la génesis del tumor, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. En el mieloma, bortezomib altera la capacidad de las células mielomatosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea.

Los experimentos realizados demuestran que bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas y que las células cancerosas, son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. Bortezomib reduce el crecimiento tumoral *in vivo* en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple. Datos *in vitro* y *ex-vivo* de modelos de animales tratados con bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m² a 11 pacientes con MM y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 ml/min, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo 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.

Después de un bolo intravenoso (IV) o una inyección subcutánea (SC) de una dosis de 1,3 mg/m² en pacientes con MM (n = 14 en el grupo de tratamiento IV, n = 17 en el grupo de tratamiento SC), la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUC_{last}) fue equivalente en las administraciones IV y SC. La concentración máxima (C_{max}) tras la administración SC (20,4 ng/ml) fue más baja que la IV (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUClast fue de 0.99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% - 122,80%.

Distribución

La media del volumen de distribución (Vd) de bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración IV de una dosis única o dosis repetida de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con MM. Esto sugiere que bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del bortezomib de 0,01 a 1,0 mg/ml, la unión *in vitro* a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9%. La fracción de bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

Metabolismo

Ensayos *in vitro* con microsomas de hígado humano e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano, indican que bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2. La principal vía metabólica 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 proteosoma 26S.

Eliminación

La media de la semivida de eliminación (t_{1/2}) de bortezomib en dosis múltiple osciló entre 40-193 horas. Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. La media del aclaramiento corporal total después de la primera dosis fue de 102 y 112 litros/hora para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

Poblaciones especiales

Edad

La farmacocinética de bortezomib se caracterizó siguiendo la administración en bolo IV dos veces a la semana de dosis de 1,3 mg/m² a 104 pacientes pediátricos (2-16 años) con leucemia aguda linfoblástica (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA). Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de bortezomib aumentaba a medida que el área de superficie corporal incrementaba. La media geométrica del aclaramiento (%CV) fue 7,79 (25%) l/h/m², el volumen de distribución en estado estacionario fue de 834 (39%) l/m², y la semivida de eliminación fue de 100 (44%) horas. Después de corregir el efecto del área de superficie corporal, otros datos demográficos como la edad, el peso corporal y el sexo no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre el aclaramiento de bortezomib. El aclaramiento de bortezomib con el área de superficial corporal ya normalizado en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.

Deterioro hepático

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de bortezomib fue evaluada en un estudio fase I durante el primer ciclo de tratamiento, que incluyó a 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m².

Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modifica el AUC de bortezomib normalizada por dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizada por dosis se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis de inicio más baja en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados.

Deterioro renal

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en pacientes con varios grados de insuficiencia renal, los cuales se clasificaron según sus valores de aclaramiento de creatinina (ClCr) como: normal (ClCr ≥ 60 ml/min/1,73 m²; n = 12), leve (ClCr = 40-59 ml/min/1,73 m²; n = 10), moderado (ClCr = 20-39 ml/min/1,73 m²; n = 9), y Grave (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²; n = 3). En el estudio también se incluyó un grupo de pacientes en diálisis, los cuales fueron tratados después de la diálisis (n = 8). A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de bortezomib dos veces a la semana. La exposición de bortezomib (AUC y C_{max} dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Guías generales

El tratamiento con **Miasoma®** se debe iniciar bajo la supervisión de un médico calificado en el tratamiento de pacientes con enfermedades hematológicas, sin embargo **Miasoma®** puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. **Miasoma®** debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)

Monoterapia

Miasoma® 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable se administra por vía intravenosa (IV) o subcutánea (SC) a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de **Miasoma®** después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con **Miasoma®**. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Miasoma®**. Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia

El tratamiento con **Miasoma®** deberá interrumpirse ante la aparición

de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o de toxicidad hematológica de grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con **Miasoma®** con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m² deben reducirse a 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² debe reducirse a 0,7 mg/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con **Miasoma®**, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos. **Dolor neuropático y/o neuropatía periférica**

En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con bortezomib, se adoptarán las medidas expuestas en la siguiente tabla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente sólo podrán ser tratados con **Miasoma®** tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

MODIFICACIÓN DE LA POSOLOGÍA DE MIASOMA® EN CASO DE NEUROPATÍA RELACIONADA CON BORTEZOMIB.	
Severidad de la neuropatía periférica	Modificación de la posología
Grado1 (sin síntomas; pérdida del reflejo tendinoso profundo o parestesia) sin dolor o pérdida de funciones	Sin modificación.
Grado 1 con dolor o grado 2 (síntomas moderados; limitación de la actividad diaria instrumental **)	Disminuir Miasoma® a 1 mg/m ² . O modificar la pauta de tratamiento de Miasoma® a 1,3 mg/m ² una vez a la semana.
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) y/o neuropatía autónoma grave	Discontinuar Miasoma® .

*Basado en las modificaciones de posología realizadas en estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. 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.

Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada Miasoma® 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable se administra por vía IV o SC a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Miasoma®**.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con **Miasoma®**, en una perfusión IV de 1 hora, después de la inyección de **Miasoma®**. Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.

Combinación con dexametasona

Miasoma® 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable se administra por vía IV o SC a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Miasoma®**.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo **Miasoma®**.

Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

Ajustes de la dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión

Si desea información sobre los ajustes de la dosis de **Miasoma®** en tratamiento combinado, siga las instrucciones para la modificación de la dosis que se describen en el apartado anterior sobre la monoterapia.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona

Miasoma® 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable se administra por vía IV o SC en combinación con melfalán y prednisona oral como se muestra en la siguiente tabla. Un período de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, **Miasoma®** se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, **Miasoma®** se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Miasoma®**. Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de **Miasoma®**.

Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

POSOLOGÍA RECOMENDADA PARA MIASOMA® EN COMBINACIÓN CON MELFALÁN Y PREDNISONA						
Miasoma® 2 veces por semana (ciclos 1 – 4)						
Semana	1	2	3	4	5	6
Miasoma® 1,3 mg/m ²	Día 1 y 4		Día 8 y 11		Día 22 y 25 Día 29 y 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 (ciclos 5 – 9)						
Semana	1	2	3	4	5	6
Miasoma® 1,3 mg/m ²	Día 1		Día 8		Día 22 Día 29	
Melfalán 9 mg/m ² Prednisona 60 mg/m ²	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	-----	Descanso

Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 70.000/mm³ y el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1.000/mm³.
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

MODIFICACIONES DE LA POSOLOGÍA DURANTE CICLOS POSTERIORES DEL TRATAMIENTO CON MIASOMA® EN COMBINACIÓN CON MELFALÁN Y PREDNISONA

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se observa neutropenia prolongada grado 4, o trombocitopenia, o trombocitopenia con sangrado.	Considerar una disminución de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
Si el recuento de plaquetas es ≤ a 30.000/mm ³ o el RAN es ≤ a 750 mm ³ /mm ³ , en aplicación diaria de Miasoma® , salvo el primer día.	Se debe interrumpir el tratamiento con Miasoma® .
Si varias dosis de Miasoma® fueron retrasadas debido a toxicidad (> 3 dosis durante la administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	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). Para el dolor neuropático relacionado al bortezomib y/o neuropatía periférica, mantenga o modifique la dosis de Miasoma® como se sugiere en la tabla "Modificación de la posología de Miasoma® en caso de neuropatía relacionada con bortezomib".

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción)

Tratamiento de combinación con dexametasona

Miasoma® 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable se administra por vía IV o SC, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Miasoma®**.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de **Miasoma®**. Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

Miasoma® 3,5 mg polvo para inyectable se administra por vía IV o SC, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Miasoma®**.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de **Miasoma®**. Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban dos ciclos adicionales.

POSOLOGÍA DEL TRATAMIENTO CON MIASOMA® EN COMBINACIÓN EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE QUE NO HAN SIDO PREVIAMENTE TRATADOS Y QUE SEAN CANDIDATOS PARA RECIBIR UN TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

Miasoma® Dexametasona				
Ciclos 1 a 4				
Semana	1	2	3	
Miasoma® 1,3 mg/m ²	Día 1 y 4		Día 8 y 11	
Dexametasona 40 mg	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4
	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11
Miasoma® Dexametasona Talidomida				
Ciclo 1				
Semana	1	2	3	4
Miasoma® 1,3 mg/m ²	Día 1 y 4		Día 8 y 11	
Talidomida 50 mg	Diario		-----	

Talidomida 100 mg ^a	-----	-----	Diario	Diario
Dexametasona 40 mg	Días 1, 2, 3 y 4	Días 8, 9, 10 y 11	-----	-----
Ciclo 2 a 4 ^b				
Miasoma® 1,3 mg/m ²	Día 1 y 4	Día 8 y 11	Descanso	Descanso
Talidomida 200 mg ^a	Diario	Diario	Diario	Diario
Dexametasona 40 mg	Días 1, 2, 3 y 4	Días 8, 9, 10 y 11	-----	-----

^a La dosis de talidomida se aumenta a 200 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 100 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.
^b En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento.

Ajustes de la dosis en pacientes que sean candidatos para recibir un trasplante

Para los ajustes de dosis de **Miasoma®** se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia.

Además, cuando **Miasoma®** se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos productos de acuerdo con las recomendaciones del prospecto.

Posología en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona

Miasoma® 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable se administra por vía IV o SC, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de **Miasoma®**, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de **Miasoma®**. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Miasoma®**. Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión IV en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de **Miasoma®** de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m². Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m² en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de **Miasoma®**.

Ajustes de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000/mm³ y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser ≥ 1.500/mm³
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000/mm³ en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g/dl
- Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

El tratamiento con **Miasoma®** se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de grado ≥ 3 relacionada con **Miasoma®** o de toxicidad hematológica de grado ≥ 3.

De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

AJUSTE DE DOSIS DURANTE EL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO QUE NO HAN SIDO PREVIAMENTE TRATADOS.	
Toxicidad	Modificación de dosis o retraso en la aplicación
Toxicidad hematológica	
Neutropenia con fiebre grado ≥ 3, neutropenia de mas de 7 días de duración de grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/mm ³	El tratamiento con Miasoma® se debe interrumpir hasta dos semanas hasta que el paciente tenga un RAN ≥ 750 células/mm ³ y un recuento de plaquetas ≥ 25.000/mm ³ . -Si después de haber interrumpido Miasoma® , la toxicidad no se resuelve, como se define párrafos arriba, se debe suspender Miasoma® . -Si la toxicidad se resuelve (RAN ≥ 750 células/mm ³ y el recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/mm ³) se puede iniciar de nuevo Miasoma® con una disminución de un nivel de dosis (1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²)
Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al día 1 de cada ciclo), de Miasoma® , el recuento de plaquetas es <25.000 células/mm ³ o RAN < 750 células/mm ³ .	Se debe interrumpir el tratamiento con Miasoma® .
Toxicidad no hematológica grado 3 o mayor, consideradas relacionadas al bortezomib.	Se debe interrumpir el tratamiento con Miasoma® hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 2 o mejor. Después, se puede reiniciar el tratamiento con Miasoma® con una disminución de un nivel en la 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 y/o la neuropatía periférica relacionado con Miasoma® , mantenga y/o modifique Miasoma® como se explica en la Tabla Modificación de la posología de Miasoma® en caso de neuropatía relacionada con bortezomib.

Además, cuando **Miasoma®** se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos de acuerdo con las recomendaciones del correspondiente prospecto.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con MM o con LCM.

No hay estudios sobre el uso de bortezomib en pacientes de edad avanzada con MM que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.

En un estudio en linfoma de células del manto en pacientes no tratados previamente, el 42,9% y el 10,4% de los pacientes expuestos a bortezomib estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años, respectivamente. En pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes, los esquemas que contenían bortezomib así como R-CHOP, fueron menos tolerados.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con **Miasoma®** con una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m² o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m² en función de la tolerabilidad del paciente.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS DE INICIO RECOMENDADA PARA MIASOMA® EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA			
Grado de insuficiencia hepática ^a	Valores de bilirrubina	Valores de ASAT	Modificación de la dosis de inicio
Leve	≤1,0 x 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	

^a De acuerdo con la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).
LSN: Límite Superior de la Normalidad

Insuficiencia renal

La farmacocinética de bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 20 ml/min/1,73 m²), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²). Se debe administrar **Miasoma®** después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de bortezomib.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de bortezomib no ha sido establecida en niños menores de 18 años.

Forma de administración

Miasoma® 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable está disponible para administración IV o SC.

Miasoma® no se debe administrar por otras vías. La administración por vía intratecal ha provocado casos de muerte.

Inyección intravenosa

La solución reconstituida de **Miasoma®** 3,5 mg se administra en un bolo IV de 3-5 segundos a través de un catéter IV central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/ml (0,9%) de solución de cloruro de sodio para inyectables. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **Miasoma®**.

Inyección subcutánea

La solución reconstituida de **Miasoma®** 3,5 mg 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. Si se producen reacciones locales en el lugar de administración tras la inyección por vía subcutánea de **Miasoma®**, bien se puede administrar por vía subcutánea una solución menos concentrada de **Miasoma®** (**Miasoma®** 3,5 mg se reconstituye a 1 mg/ml en lugar de a 2,5 mg/ml) o se recomienda cambiar a una inyección intravenosa.

Instrucciones para la reconstitución

Miasoma® debe ser reconstituido por un profesional sanitario. 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.

Inyección intravenosa

Cada frasco de **Miasoma®** se debe reconstituir cuidadosamente con 3,5 ml de solución de cloruro de sodio para inyección a 9 mg/ml (0,9%), utilizando una jeringa de tamaño adecuado, sin quitar el tapón del frasco. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene

1 mg de bortezomib. La solución reconstituida es transparente e incolora, y su pH final oscila entre 4 y 7.

La solución reconstituida debe someterse a inspección visual para descartar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración. Si se observan partículas o cambios de color, la solución reconstituida debe desecharse.

Inyección subcutánea

Cada frasco de **Miasoma®** se debe reconstituir cuidadosamente con 1,4 ml de solución de cloruro de sodio para inyección a 9 mg/ml (0,9%), utilizando una jeringa de tamaño adecuado, sin quitar el tapón del vial. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene 2,5 mg de bortezomib. La solución reconstituida es transparente e incolora, y su pH final oscila entre 4 y 7. La solución reconstituida debe someterse a inspección visual para descartar la presencia de partículas y cambios de color antes de la administración. Si se observan partículas o cambios de color, la solución reconstituida debe desecharse.

CONTRAINDICACIONES

Miasoma® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando **Miasoma®** se administre en combinación con otros medicamentos, consultar el prospecto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando **Miasoma®** se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el prospecto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con **Miasoma®**. Cuando se administre talidomida, se precisa una particular atención tanto a los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo.

Administración intratecal

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de bortezomib. **Miasoma®** 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable se puede administrar por vía IV o SC. **Miasoma®** no se debe administrar por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con bortezomib. Se han notificado casos de ileo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios con pacientes con MM en recaída tratados con bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos (nadir) se alcanzaron en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial < 75.000/mm³, el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento ≤ 25.000/mm³ durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/mm³; en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/mm³, sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de ≤ 25.000 /mm³ durante el estudio.

En pacientes con LCM, hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con bortezomib comparado con el grupo no tratado con esta droga (R-CHOP). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo de bortezomib y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (bortezomib: 4 pacientes [1,7%]; R-CHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo de bortezomib, el 22,5% de los pacientes recibieron trasfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes del grupo R-CHOP.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de bortezomib. El tratamiento con bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/mm³ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es ≤ 30.000/mm³.

Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con **Miasoma®**. Se debe considerar la trasfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.

En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. En un ensayo clínico, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo de bortezomib y al 61% de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster

Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con **Miasoma®**.

En un estudio Fase III en pacientes con MM vírgenes de tratamiento, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con bortezomib + melfalán + prednisona comparado con los que recibieron terapia con melfalán + prednisona (14 % versus 4 % respectivamente). En pacientes con LCM, la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo de bortezomib y del 1,2% en el brazo R-CHOP.

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)

Cuando rituximab se usa en combinación con bortezomib, antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica

La terapia con bortezomib puede provocar neuropatía periférica fundamentalmente sensorial. Sin embargo, se han reportado casos de neuropatía motora severa con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.

En un estudio Fase III en el que se compara bortezomib administrado por vía intravenosa frente a la vía subcutánea, la incidencia de acontecimientos de neuropatía periférica de Grado ≥ 2 fue del 24% en el grupo de inyección subcutánea y del 41% en el grupo de inyección intravenosa (p = 0,0124). Se observó neuropatía periférica de Grado ≥ 3 en el 6% de los pacientes del grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% en el grupo de tratamiento intravenoso (p = 0,0264). La incidencia de neuropatía periférica de cualquier grado con bortezomib administrado por vía intravenosa fue menor en los estudios históricos de bortezomib administrado por vía intravenosa que en el estudio Fase III.

En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con ileo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del SNA y su contribución a dichos efectos adversos.

Convulsiones

En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión

El tratamiento con bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con bortezomib (por vía IV), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo

(SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con bortezomib o bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se reportó esta patología en pacientes que recibieron bortezomib. El SEPR es un desorden neurológico infrecuente y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente y que puede venir acompañada de 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.

Insuficiencia cardiaca

Durante el tratamiento con bortezomib se ha comunicado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardiaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardiaca deben someterse a vigilancia estrecha.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma

En los ensayos clínicos hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT, la causalidad no ha sido establecida.

Toxicidad pulmonar

Se reportaron en pacientes tratados con bortezomib casos de síndrome de distrés 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. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento. 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. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con bortezomib.

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 con altas dosis de citarabina (2 g/m² por día), en infusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con MM. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con **Miasoma®** a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades.

Acontecimientos hepáticos

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: aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y hepatitis. Se debe interrumpir la terapia con **Miasoma®** para evaluar la reversibilidad.

Síndrome de lisis tumoral

Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y células del LCM con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral.

Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Medicamentos concomitantes

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19.

Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa.

Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con bortezomib.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

Los estudios *in vitro* indican que bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía IV), se observó un incremento medio de la AUC para bortezomib del 35% (CI_{90%} [1,032 a 1,772] basado en datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.e.j., ketoconazol, ritonavir).

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía IV) de omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19 basado en datos de 17 pacientes, se observó que no hubo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de bortezomib.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía IV) de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de bortezomib del 45% basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.e.j., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida. En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía IV), de dexametasona, un inductor más débil de CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib basado en datos de 7 pacientes.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de melfalán-prednisona sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía IV), mostró un aumento medio de la AUC para bortezomib del 17 % basado en datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

Datos preclínicos de seguridad

En la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* efectuada en células de ovario de hámster chino (OHC), bortezomib presentó actividad clastógena (aberraciones estructurales de los cromosomas) en concentraciones de sólo 3,125 µg/ml, las más bajas valoradas. Bortezomib no resultó genotóxico en la prueba de mutagenicidad *in vitro* (prueba de Ames) ni en el estudio de micronúcleos del ratón *in vivo*.

Estudios de toxicidad desarrollados en ratas y conejos, demuestran letalidad embrifetal en dosis maternas tóxicas, pero sin toxicidad embrifetal directa con dosis inferiores a las tóxicas para la madre. No se han realizado estudios de fertilidad, pero en los estudios de toxicidad general se estudiaron los tejidos reproductivos. En el estudio de 6 meses sobre ratas, se observaron efectos degenerativos tanto en los testículos, como en los ovarios. Por lo tanto, es probable que bortezomib tenga un efecto potencial en la fertilidad masculina o femenina. No se han llevado a cabo estudios de desarrollo peri y posnatal. En los estudios de toxicidad generales con ciclos múltiples realizados en ratas y monos, los órganos más sensibles fueron el aparato digestivo, en el que se se observaron vómitos, diarrea o ambos; los tejidos hematopoyético y linfático, con citopenias en sangre periférica, atrofia del tejido linfático e hipocelularidad hematopoyética de la médula ósea; neuropatía periférica (observada en monos, ratones y perros) de los axones nerviosos sensitivos; y cambios renales leves. Tras la interrupción del tratamiento, todos estos órganos diana presentaron recuperación parcial o total.

En base a los estudios en animales, el paso de bortezomib a través de la barrera hematoencefálica parece ser limitada, y si la hubiera, la importancia en humanos es desconocida. Estudios farmacológicos de seguridad cardiovascular en monos y perros, muestran que dosis intravenosas aproximadamente dos a tres veces la dosis clínica recomendada en mg/m², se asocian con aumentos del ritmo cardiaco, disminuciones en contractibilidad, hipotensión y muerte. En los perros, la disminución de contractibilidad cardiaca y la hipotensión respondieron a la intervención aguda con agentes inotrópicos positivos o agentes hipertensores. Además, en estudios en perros, se observó un aumento leve en el intervalo QT corregido.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratogéno de bortezomib.

En estudios no clínicos, bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de bortezomib en el parto y el desarrollo posnatal no se han efectuado.

Miasoma® no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con **Miasoma®**. Si se decide usar **Miasoma®** durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto. Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratógenos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban **Miasoma®** en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida.

Lactancia

Se desconoce si bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes,

la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con **Miasoma®**.

Fertilidad

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

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas

La influencia de bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Bortezomib puede producir fatiga a menudo, mareos a menudo, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto, los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con bortezomib fueron: insuficiencia cardiaca, 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, pírexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Mieloma Múltiple

Las reacciones adversas mencionadas en la siguiente Tabla, fueron consideradas por los investigadores como al menos probable o posiblemente relacionadas con bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5,476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con bortezomib 1,3 mg/m².

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/100); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000). frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Se han incluido también las reacciones adversas pos-comercialización.

REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON MIELOMA MÚLTIPLE TRATADOS CON BORTEZOMIB EN ENSAYOS CLÍNICOS Y TODAS LAS REACCIONES ADVERSAS POSCOMERCIALIZACIÓN, INDEPENDIENTEMENTE DE LA INDICACIÓN#

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), neumonía*, herpes simple*, infección fúngica*
	Poco frecuentes	nfección*, infecciones bacterianas*, infecciones virales*, sepsis (incluyendo shock séptico)*, bronconeumonía, infección por virus herpes*, meningococistis herpética*, bacteriemia (incluyendo estafilocócica), orzuelo, gripe, celulitis, infección relacionada con el dispositivo, infección cutánea*, infección de oído*, infección por estafilococos, infección dental*
	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*
	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, neutropenia*, anemia*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Leucopenia*, linfopenia*
	Poco frecuentes	Panцитopenia*, neutropenia febril, coagulopatía*, leucocitosis*, linfadenopatía, anemia hemolítica*
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, trombocitosis*, síndrome de hiperviscosidad, trastorno plaquetario NE, microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombocitopénica)*, trastorno sanguíneo NE, diátesis hemorrágica, infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema*, hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, amiloidosis, reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, hipertiroidismo*, secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, hipopotasemia*, hiponatremia*, glucemia anormal*, hipocalcemia*, alteraciones enzimáticas*,
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, retraso del crecimiento*, hipomagnesemia*, hipofosfatemia*, hipopotasemia*, hipercalcemia*, hipernatremia*, ácido úrico anormal*, diabetes mellitus*, retención de líquidos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipermagnesemia*, acidosis, desequilibrio hidroelectrolítico*, sobrecarga de líquidos, hipocloremia*, hipovolemia, hipercloremia*, hiperfosfatemia*, trastorno metabólico, deficiencia del complejo de vitamina B, deficiencia de vitamina B12, gota, incremento del apetito, intolerancia al alcohol
	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, alucinaciones*, trastorno psicótico*, confusión*, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Ideación suicida*, trastorno de adaptación, delirio, disminución de la libido
	Muy frecuentes	Neuropatías*, neuropatía periférica sensitiva, disestesia*, neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), mareo*, disgeusia*, letargo, cefalea*
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Tembor, neuropatía periférica sensitivomotora, discinesia*, alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, encefalopatía*, síndrome de encefalopatía posterior reversible*, neurotoxicidad, trastornos convulsivos*, neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, síndrome de las piernas inquietas, migraña, cefalea, Trastorno de la atención, reflejos anormales*, parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, hemorragia intracaneal (incluyendo subaracnoidea)*, edema cerebral, accidente isquémico transitorio, coma, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, neuropatía autónoma, parálisis craneal*, parálisis*, paresia*, 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, síndrome de Guillain Barré*, polineuropatía desmielinizante*
	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, trastornos de la visión*, conjuntivitis*
Trastornos auditivos	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, infección de los párpados*, chalazión*, blefaritis*, inflamación ocular*, diplopía, ojo seco*, irritación ocular*, dolor de ojo, aumento del lagrimeo, secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, exoftalmia, retinitis, escotoma, trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, dacrioadenitis adquirida, fotofobia, fotopsia, neuropatía óptica*, diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, hipocausia (hasta e incluyendo sordera), molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, neuronitis vestibular, trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco*, parada cardiorrespiratoria*, fibrilación cardiaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, arritmia*, taquicardia*, palpitaciones, Angina de pecho, pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, miocardiopatía*, disfunción ventricular*, bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, infarto de miocardio*, bloqueo auriculoventricular*, trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), torsade de pointes, Angina inestable, trastornos de la válvula cardiaca*, insuficiencia coronaria, parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, hipertensión ortostática, hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular*, trombosis venosa profunda*, hemorragia*, tromboflebitis (incluyendo superficial), coagulación circulatoria (incluyendo shock hipovolémico), flebitis, rubefacción*, hematoma (incluyendo perirenal)*, insuficiencia circulatoria periférica*, vasculitis, hipermia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, linfodema, palidez, eritromelalgia, vasodilatación, decoloración venosa, insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, epistaxis, infección de las vías respiratorias altas/bajas*, tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, derrame pleural, edema pulmonar (incluyendo agudo), hemorragia alveolar pulmonar*, broncoespasmo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, hipoxemia*, congestión de vías respiratorias*, hipoxia, pleuritis*, hipo, rinores, disfonía, sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo, apnea, neumotórax, atelectasia, hipertensión pulmonar, hemoptisis, hiperventilación, ortopnea, neumonitis, alcalosis respiratoria, taquipnea, fibrosis pulmonar, trastorno bronquial*, hipocapnia*, neuropatía intersticial, Infiltración pulmonar, tránte de garganta, sequedad de garganta, aumento de la secreción de vías respiratorias altas, irritación de garganta, síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, diarrea*, estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, dispepsia, estomatitis*, distensión abdominal, dolor orofaríngeo*, dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, trastorno oral*, flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, hematemesis, hinchazón de los labios*, obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, ileo)*, molestias abdominales, úlceras bucales*, enteritis*, gastritis*, sangrado gingival, enfermedad por reflujo gastroesofágico*, colitis (incluyendo colitis por colitridium difficile)*, colitis isquémica*, inflamación gastrointestinal*, disfgia, síndrome de intestino irritable, trastorno gastrointestinal NE, lengua saburral, trastorno de la motilidad gastrointestinal*, trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, peritonitis*, edema lingual*, ascitis, esofagitis, queratitis, incontinencia fecal, atonía del esfínter anal, fecaloma*, úlcera y perforación gastrointestinal*, hipertrofia gingival, megacolon, secreción rectal, ampollas orofaríngeas*, dolor de labios, periodontitis, fisura anal, cambio de los hábitos intestinales, proctalgia, heces anómalas

Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), hepatitis*, colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari, hepatitis por citomegalovirus, hemorragia hepática, colestiasis,
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Exantema*, prurito*, eritema, piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, urticaria, dermatosis neutrofilia febril aguda, erupción cutánea tóxica, necrólisis epidérmica tóxica*, síndrome de Stevens-Johnson*, dermatitis*, trastorno capilar*, Petequias, equimosis, lesión cutánea, púrpura, masa cutánea*, psoriasis, hiperhidrosis, sudores nocturnos, úlcera de decúbito*, acné*, ampolla*, trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, infiltración linfocítica de Jessner, síndrome de eritridosis palmar-plantar, hemorragia subcutánea, Iídez reticular, induración cutánea, pápula, reacción de fotosensibilidad, seborrea, sudor frío, trastorno cutáneo NE, eritroses, úlcera cutánea, trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares*, dolor de las extremidades, debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, tumefacción articular, Artritis*, rigidez articular, miopatías*, 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*, quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, signos y síntomas en las vías urinarias*, hematuria*, retención urinaria, trastorno de la micción*, proteinuria, azoemia, oliguria*, polaquionia
	Raras	Irritación de la vejiga
Trastornos del aparato reproductor y la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, dolor genital*, disfunción erectil
	Raras	Trastorno testicular*, prostatitis, trastorno mamario en las mujeres, hipersensibilidad del epidídimo, epididimitis, dolor pélvico, úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, malformación gastrointestinal, ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, fatiga, astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), escalofríos, dolor*, malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, edema facial*, reacción en el lugar de inyección*, trastorno de las mucosas*, dolor torácico, alteración de la marcha, sensación de frío, extravasación*, complicación relacionada con el catéter*, cambio en la sed*, malestar torácico, sensación de cambio de la temperatura corporal*, dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), fracaso multiorgánico, hemorragia en el lugar de inyección*, hernia (incluyendo de hialo)*, deterioro de la cicatrización*, inflamación, flebitis en el lugar de inyección*, hipersensibilidad a la exploración, úlcera, irritabilidad, dolor torácico no cardíaco, dolor en el lugar del catéter, sensación de cuerpo extraño
	Frecuentes	Adelgazamiento
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, análisis de proteínas anormal*, aumento de peso, análisis sanguíneo anormal*, aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, alteración del índice normalizado internacional*, descenso del pH gástrico, aumento de la agregación plaquetaria, aumento de la troponina I, serología e identificación vírica*, análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caidas, contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, fracturas*, escalofríos*, lesión facial, lesión articular*, quemaduras, laceraciones, dolor relacionado con el procedimiento, lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

* Reacción adversa postcomercialización independientemente de la indicación

Linfoma de células del manto

El perfil de seguridad de bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con esta droga, con una dosis de 1,3 mg/m², en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (la rama de bortezomib) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento es indicativo de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a bortezomib. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un ≥ 5% superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar. En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia ≥ 1%, incidencia similar o superior en el brazo con bortezomib y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo con bortezomib. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo bortezomib que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con bortezomib en base a datos históricos en los estudios de MM.

A continuación se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

REACCIONES ADVERSAS EN PACIENTES CON LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO TRATADOS CON BORTEZOMIB EN COMBINACIÓN CON RITUXIMAB, CICLOFOSFAMIDA, DOXORUBICINA, Y PREDNISONA EN UN ENSAYO CLÍNICO		
Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, herpes zóster (incluyendo diseminado y cutáneo), infección por virus herpes*, infecciones bacterianas*, infección de las vías respiratorias altas/bajas*, infección fúngica*, herpes simple*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, infección*, bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, neutropenia febril, neutropenia*, leucopenia*, anemia*, linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia*, glucemia anormal*, hiponatremia*, diabetes mellitus*, retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, disestesia*, neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatías*, neuropatía motora*, pérdida de conocimiento (incluyendo síncope), encefalopatía*, neuropatía periférica sensitivo motora, mareo*, disgeusia*, neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), arritmia*, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, isquemia miocárdica, disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, hipotensión*, hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, tos*, hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, diarrea*, estomatitis*, estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, distensión abdominal, dispepsia, dolor orofaríngeo*, gastritis*, úlceras bucales*, molestias abdominales, disfagia, inflamación gastrointestinal*, dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Toxicidad hepática (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, dolor músculo esquelético*, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pírexia*, fatiga, astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), escalofríos, reacción en el sitio de inyección, malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, análisis de proteínas anormal*, adelgazamiento, aumento de peso

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus Herpes zóster

Mieloma múltiple

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama bortezomib. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento con bortezomib fue del 17% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3% en los pacientes que sí la recibieron. **Linfoma de células del manto**

Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57%) en el brazo bortezomib. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento bortezomib fue del 10,7% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3,6% en los pacientes que sí recibieron profilaxis antiviral.

Reactivación e infección por Virus de la Hepatitis B (VHB)

Linfoma de células del manto

En el grupo de pacientes no tratados con bortezomib + R-CHOP, se produjo infección con VHB con desenlace mortal en el 0,8% (n = 2) y en el 0,4% (n = 1) de los pacientes que recibieron bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona. La incidencia global de las infecciones por hepatitis B fue similar en pacientes tratados con ambos esquemas de tratamiento (0,8% para bortezomib + rituximab + ciclofosfamida + doxorubicina + prednisona frente al 1,2% para R-CHOP).

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

Mieloma múltiple

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

INCIDENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA POR TOXICIDAD DURANTE EL TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN E INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEBIDO A NEUROPATÍA PERIFÉRICA				
	VAD N = 239	VcDX 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	5

VAD=vincristina, adriamicina, dexametasona, VcDX= bortezomib, dexametasona, TDx= taldomina, dexametasona, VcTDx= bortezomib, taldomida, dexametasona NP=neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva y polineuropatía.

Linfoma de células del manto

En un estudio clínico donde bortezomib se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona, la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la tabla a continuación:

INCIDENCIA DE NEUROPATÍA PERIFÉRICA EN UN ESTUDIO CLÍNICO POR TOXICIDAD E INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO DEBIDO A NEUROPATÍA PERIFÉRICA		
	VcR-CAP N=240	R-CHOP N= 242
Incidencia de NP (%)		
Todos los grados de NP	30	29
≥ grado 2 NP	18	9
≥ grado 3 NP	8	4
Interrupción por NP (%)	2	< 1

VcR-CAP = Bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, prednisona. R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona. NP = Neuropatía periférica

Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, y neuropatía periférica sensitivo motora.

Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto

El 42,9% y el 10,4% de los pacientes en el brazo VcR-CAP estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años, respectivamente. Aunque en pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes, fueron menos tolerados, la tasa de acontecimientos adversos graves en los grupos VcR-CAP fue de 68%, comparado con 42% en el grupo R-CHOP.

Diferencias notables en el perfil de seguridad de bortezomib administrado por vía subcutánea frente a la vía intravenosa en monoterapia

En el estudio fase III, los pacientes que recibieron bortezomib por vía SC, en comparación con la administración IV, presentaron un 13% menos de incidencia global de reacciones adversas de toxicidad grado 3 o mayor que aparecieron con el tratamiento, así como una incidencia un 5% menor de suspensión de bortezomib. La incidencia global de diarrea, dolor gastrointestinal y abdominal, estados asténicos, infecciones de las vías respiratorias altas y neuropatías periféricas fue un 12%-15% menor en el grupo de tratamiento SC que en el grupo de tratamiento IV.

Además, la incidencia de neuropatías periféricas de grado 3 o mayor fue un 10% menor, y la tasa de abandonos por neuropatías periféricas fue un 8% menor en el grupo de tratamiento SC en comparación con el grupo de tratamiento IV.

El 6% de los pacientes, tuvo una reacción adversa local a la administración SC, en su mayoría eritema. Los casos se resolvieron en una mediana de 6 días, fue necesario modificar la dosis en dos pacientes. Dos (1%) de los pacientes presentaron reacciones graves; un caso de prurito y un caso de eritema.

La incidencia de muerte durante el tratamiento fue del 5% de los pacientes en el grupo de tratamiento SC y del 7% de los pacientes en el grupo de tratamiento IV. La incidencia de muerte por "Progresión de la enfermedad" fue del 18% en el grupo de tratamiento SC y del 9% en el grupo IV.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída

En un estudio en el que el retratamiento con bortezomib fue administrado a 130 pacientes con MM en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía bortezomib, 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

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.

No hay ningún antídoto específico conocido para la sobredosis con bortezomib. En caso de sobredosis, deben ser supervisadas las constantes vitales del paciente y dar un cuidado de soporte apropiado para mantener la tensión arterial (como líquidos, hipertensores y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal. 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

Hospital Fernández:

(011) 4801-7767 / 4808-2655.

PRESENTACIÓN:

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

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. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de conservación tras la reconstitución y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida durante un período de 8 horas a 25°C conservada en el frasco original. El tiempo total de conservación del medicamento reconstituido no debe superar las 8 horas antes de la administración.

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 completar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a

ANMAT responde: 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°: 4254/24.

Fecha de última revisión: Mayo 2024

Código: 530PRA/2



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com