



DISPOSICIÓN N° 6451

BUENOS AIRES, 13 DE JUNIO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000341-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma IVAX ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



DISPOSICIÓN N° 6451

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 6451

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma **IVAX ARGENTINA S.A.** la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la **ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA** de la especialidad medicinal de nombre comercial **MULTIZOM** y nombre/s genérico/s **BORTEZOMIB** , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 17/03/2017 15:58:37**, **PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 17/03/2017 15:58:37**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 30/01/2017 16:16:01**, **PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 30/01/2017 16:16:01** .

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: **"ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°"**, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

DISPOSICIÓN N° 6451

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma **IVAX ARGENTINA S.A.** deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado **PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 05/04/2017 15:49:22** aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-0003¹¹



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROSPECTO PARA EL PACIENTE
MULTIZOM
BORTEZOMIB

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. ¿Qué es MULTIZOM y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de comenzar con MULTIZOM?
3. ¿Cómo debe usar MULTIZOM?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos?
5. ¿Cómo conservar MULTIZOM?
6. Qué contiene el envase e información adicional

1. ¿Qué es MULTIZOM y para qué se utiliza?

MULTIZOM contiene el fármaco bortezomib, un "inhibidor proteosómico". Los proteosomas juegan un papel importante en controlar el funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer, interfiriendo con su funcionamiento.

Se utiliza en el tratamiento del mieloma múltiple (un cáncer de la médula ósea) en pacientes mayores de 18 años:

- Solo o junto con los medicamentos doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona, para pacientes cuya enfermedad está empeorando (en progresión) después de recibir al menos un tratamiento previo y para aquellos pacientes cuyo trasplante de células precursoras de la sangre no funcionó o no es adecuado.



Group Member

- En combinación con los medicamentos melfalán y prednisona, para pacientes cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y no sea adecuado que reciban altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de células precursoras de la sangre.
- En combinación con los medicamentos dexametasona o dexametasona junto con Talidomida, en pacientes cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y que reciben altas dosis de quimioterapia previa a un trasplante de células precursoras de la sangre (tratamiento de inducción).
- Bortezomib se utiliza en el tratamiento del linfoma de células del manto (un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos) en pacientes de 18 años o mayores en combinación con los medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, en pacientes cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y para aquellos pacientes que no se les considera apropiado un trasplante de células precursoras de la sangre

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar MULTIZOM?

No use MULTIZOM:

- Si es alérgico a bortezomib, al boro o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- Si tiene ciertos problemas de pulmón o de corazón graves.

Advertencias y precauciones

Es importante que usted informe a su médico si algo de siguiente le sucede:

- Número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos
- Problemas de hemorragia (sangrado) y/o bajo número de plaquetas en sangre
- Diarrea, constipación, náuseas o vómitos
- Antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento
- Problemas de riñón
- Problemas de hígado de moderados a graves
- Entumecimiento, hormigueos o dolor de las manos o pies (neuropatía) en el pasado
- Problemas de corazón o con su presión sanguínea
- Dificultad para respirar o tos
- Convulsiones
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Síntomas como calambres musculares, debilidad muscular,
- Confusión, pérdida o alteraciones de la visión y dificultad para respirar (o si le dicen que tiene síndrome de lisis tumoral)



Group Member

- Pérdida de memoria, alteraciones del pensamiento, dificultad para andar o pérdida de visión. Pueden ser signos de una infección grave del cerebro y su médico puede aconsejar realizar más pruebas y hacer un seguimiento.

Tendrá que hacerse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con MULTIZOM para comprobar el recuento de las células de la sangre de forma regular

Debe informar a su médico si tiene linfoma de células del manto y se le administra rituximab conjuntamente con bortezomib: si cree que tiene en la actualidad o ha tenido en el pasado infección por hepatitis. En unos pocos casos, pacientes que han tenido hepatitis B pueden tener ataques repetidos de hepatitis, que pueden resultar fatales. Si tiene antecedentes de infección por hepatitis B usted será controlado exhaustivamente por su médico para detectar si hay signos de hepatitis B activa.

Antes de empezar el tratamiento con MULTIZOM, consulte con su médico para consultar sobre posibles interacciones con Bortezomib.

Cuando use talidomida, se debe prestar especial atención a la realización de pruebas de embarazo y a las medidas de prevención (ver Embarazo y Lactancia en esta sección).

Niños y adolescentes

MULTIZOM no se debe usar en niños y adolescentes porque no se sabe cómo les afectará el medicamento.

Uso de MULTIZOM con otros medicamentos

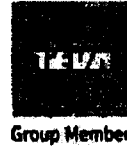
Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos.

En particular, informe a su médico si está usando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:

- Ketoconazol, para tratar infecciones por hongos
- Ritonavir, para tratar la infección por el VIH
- Rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias
- Carbamazepina, fenitoína o fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), utilizada para la depresión u otras situaciones
- Antidiabéticos orales

Embarazo y lactancia

No debe usar MULTIZOM si está embarazada a no ser que sea claramente necesario.



Tanto los hombres como las mujeres que usan MULTIZOM deben utilizar anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, se queda embarazada, informe inmediatamente a su médico. No debe dar el pecho mientras esté usando MULTIZOM. Consulte a su médico cuándo es seguro reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.

La talidomida causa defectos de nacimiento y muerte del feto. Cuando MULTIZOM se administre en combinación con talidomida se debe seguir el programa de prevención del embarazo de la talidomida (consultar el prospecto de la talidomida).

Conducción y uso de máquinas

MULTIZOM puede causar cansancio, mareos, desmayos o visión borrosa. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si usted experimenta estos efectos secundarios; incluso si usted no los presenta, debe todavía ser cauteloso.

3. ¿Cómo usar MULTIZOM?

Su médico le indicará la dosis de MULTIZOM de acuerdo con su talla y su peso (superficie corporal). La dosis de inicio habitual de MULTIZOM es de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana.

Su médico puede modificar la dosis y el número total de ciclos de tratamiento dependiendo de su respuesta al tratamiento, de la aparición de ciertos efectos adversos y de su situación de base (p. ej., problemas de hígado).

Mieloma múltiple con tratamiento previo

Cuando bortezomib se administra solo, recibirá 4 dosis de bortezomib por vía intravenosa o subcutánea los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un intervalo de 10 días "de descanso" sin tratamiento. Este periodo de 21 días (3 semanas) corresponde con un ciclo de tratamiento. Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

También es posible que reciba bortezomib junto con los medicamentos doxorubicina liposomal pegilada odexametasona.

Cuando bortezomib se administra junto con doxorubicina liposomal pegilada, recibirá bortezomib por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² se administra el día 4 del ciclo de tratamiento de bortezomib de 21 días, mediante una perfusión intravenosa después de la inyección de bortezomib. Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

Cuando bortezomib se administra junto con dexametasona, recibirá bortezomib por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y dexametasona 20 mg se administra por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, del ciclo de tratamiento de bortezomib de 21 días. Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).



Group Member

Mieloma múltiple no tratado previamente

Si no se ha tratado antes de mieloma múltiple y no es candidato a recibir un trasplante de células precursoras de la sangre, recibirá bortezomib por vía intravenosa o subcutánea junto con otros dos medicamentos; melfalán y prednisona.

En este caso, la duración de un ciclo de tratamiento es de 42 días (6 semanas). Recibirá 9 ciclos (54 semanas).

- En los ciclos 1 a 4, bortezomib se administra dos veces a la semana los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
- En los ciclos 5 a 9, bortezomib se administra una vez a la semana los días 1, 8, 22 y 29.

Melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) se administran vía oral durante los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo.

Si no ha recibido previamente ningún tratamiento para el mieloma múltiple y es candidato a recibir un trasplante de células precursoras de la sangre, recibirá bortezomib por vía intravenosa o subcutánea junto con los medicamentos dexametasona, o dexametasona y talidomida, como tratamiento de inducción.

Cuando bortezomib se administra junto con dexametasona, recibirá bortezomib por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y dexametasona se administra por vía oral en dosis de 40 mg los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento con bortezomib de 21 días. Recibirá 4 ciclos (12 semanas).

Cuando bortezomib se administra junto con talidomida y dexametasona, la duración de un ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas). Dexametasona 40 mg se administra por vía oral los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de bortezomib de 28 días y talidomida se administra por vía oral una vez al día a dosis de 50 mg hasta el día 14 del primer ciclo y, si se tolera, la dosis de talidomida se aumenta a 100 mg en los días 15 a 28 y desde el segundo ciclo y posteriores se puede aumentar aún más hasta 200 mg diarios. Puede recibir hasta 6 ciclos (24 semanas).

Linfoma de células del manto no tratado previamente

Si no se ha tratado antes de linfoma de células del manto recibirá bortezomib por vía intravenosa o subcutánea junto con los medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea en los días 1, 4, 8 y 11, seguido por un "periodo de descanso" sin tratamiento. La duración de un ciclo de tratamiento es de 21 días (3 semanas). Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).



Group Member

Los siguientes medicamentos se administran mediante perfusión intravenosa en el día 1 del ciclo de tratamiento de bortezomib de 21 días:

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 los días 1, 2, 3, 4 y 5 del ciclo de tratamiento de bortezomib

¿Cómo se administra MULTIZOM?

Este medicamento se administra por vía intravenosa o subcutánea. Se le administrará MULTIZOM por un profesional sanitario experto en el uso de medicamentos citotóxicos.

El polvo de MULTIZOM se tiene que disolver antes de la administración. Se hará por un profesional sanitario. La solución reconstituida se inyecta después en una vena o bajo la piel. La inyección en la vena es rápida, dura entre 3 y 5 segundos. La inyección bajo la piel se administra en los muslos o en el abdomen.

Si recibe más MULTIZOM del que debe

Este medicamento será administrado por su médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba una cantidad excesiva. En el caso improbable de que se produzca una sobredosis, su médico le vigilará por si presenta efectos adversos.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos pueden ser graves.

Informe enseguida a su médico si observa alguno de los síntomas siguientes:

- Calambres musculares, debilidad muscular
- Confusión, pérdida o alteraciones de la visión, ceguera, convulsiones, dolores de cabeza
- Dificultad para respirar, hinchazón de los pies o alteraciones del ritmo cardíaco, presión arterial alta, cansancio, desmayo
- Tos y dificultad respiratoria u opresión en el pecho.
- El tratamiento con MULTIZOM puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con MULTIZOM, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede experimentar una reducción en el número de:
- Plaquetas, que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moratones), o de hemorragia sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de



Group Member

intestino, estómago, boca y encía o hemorragia en el cerebro o hemorragia del hígado)

- Glóbulos rojos, que puede causar anemia, con síntomas como cansancio y palidez
- Glóbulos blancos, que le puede hacer ser más propenso a infecciones o síntomas parecidos a los de la gripe.

Si se le administra bortezomib para el tratamiento de mieloma múltiple los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio.
- Reducción en el número de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos (ver arriba)
- Fiebre.
- Sensación de malestar (náuseas) o vómito, pérdida de apetito.
- Estreñimiento con o sin hinchazón (puede ser grave).
- Diarrea: si aparece, es importante que beba más agua de lo habitual. Su médico puede darle otro medicamento para controlar la diarrea.
- Agotamiento (cansancio), sensación de debilidad.
- Dolor muscular, dolor óseo.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Presión arterial baja, bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos.
- Presión arterial alta.
- Disminución del funcionamiento de los riñones.
- Dolor de cabeza.
- Sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento.
- Escalofríos.
- Infecciones, incluidas neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal.
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo).
- Dolor en el pecho o dificultad al respirar haciendo ejercicio.
- Diferentes tipos de erupciones.
- Picor de piel, bultos en la piel o piel seca.
- Rubor facial o rotura de capilares pequeños.
- Enrojecimiento de la piel.
- Deshidratación.

- Disminución del sodio, potasio, calcio en sangre.
- Alteración de los valores del azúcar en sangre.
- Ardor de estómago, hinchazón, eructo, flatulencia, dolor de estómago, hemorragias intestinales o estomacales.
- Alteración del funcionamiento del hígado.
- Llagas en la boca o labio, boca seca, úlceras en la boca o dolor de garganta.
- Pérdida de peso, pérdida del gusto.
- Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades.
- Visión borrosa.
- Infección de la capa más externa del ojo y de la superficie interna de los párpados (conjuntivitis).
- Hemorragias nasales.
- Dificultad o problemas para dormir, sudores, ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo deprimido, desasosiego o agitación, cambios en su estado mental, desorientación.
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

- Insuficiencia cardiaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardiaca.
- Fallo de los riñones.
- Inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones.
- Problemas de coagulación sanguínea.
- Circulación insuficiente.
- Inflamación del revestimiento del corazón o fluido alrededor del corazón.
- Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído, y celulitis.
- Depositiones sanguinolentas o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina.
- Trastornos cerebrovasculares.
- Parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o cambios en, o disminución de la sensibilidad (tacto, oído, gusto, olfato), trastornos de la atención, temblores, sacudidas.
- Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies y de la mandíbula
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para



Group Member

- respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante
- Hipo, trastornos del habla
 - Aumento o disminución de la producción de orina (debido a una lesión renal), dolor al orinar o sangre/proteínas en la orina, retención de líquidos
 - Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria
 - Hipersensibilidad
 - Pérdida de audición, sordera o zumbido en los oídos, molestias en los oídos
 - Alteraciones hormonales que pueden afectar a la absorción de la sal y del agua
 - Hiperactividad de la glándula tiroides
 - Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina
 - Irritación o inflamación ocular, ojos demasiado húmedos, dolor de ojos, ojos secos, infecciones oculares, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo
 - Hinchazón de ganglios linfáticos
 - Rigidez de las articulaciones o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle
 - Pérdida del pelo y textura anormal del pelo
 - Reacciones alérgicas
 - Enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección
 - Dolor de boca
 - Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, movimiento escaso del intestino (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos de sangre
 - Infecciones cutáneas
 - Infecciones por bacterias y virus
 - Infección dental
 - Inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares
 - Dolor de los genitales, problemas para lograr una erección
 - Aumento de peso
 - Sed
 - Hepatitis
 - Trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección
 - Reacciones y trastornos cutáneos (que pueden ser graves y poner en riesgo la vida), úlceras cutáneas
 - Moratones, caídas y heridas



Group Member

- Inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que pueden aparecer como pequeños puntos de color rojo o púrpura (normalmente en las piernas) hasta grandes manchas semejantes a hematomas bajo la piel o el tejido.
- Quistes benignos
- Un trastorno grave y reversible en el cerebro que incluye convulsiones, presión arterial alta, dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de la visión

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho
- Rubor
- Decoloración de las venas
- Inflamación de los nervios espinales
- Problemas con los oídos, hemorragia del oído
- Hipoactividad de la glándula tiroidea
- Síndrome de Budd–Chiari (síntomas clínicos causados por la obstrucción de las venas hepáticas)
- Trastornos de la función hepática
- Cambios o anomalías de la función intestinal
- Hemorragia cerebral
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso.
- Trastornos de las mamas
- Desgarro vaginal
- Inflamación de los genitales
- Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol
- Demacración o pérdida de masa corporal
- Aumento del apetito
- Fístula
- Derrame articular
- Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales)
- Fractura
- Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones
- Hinchazón del hígado, hemorragia del hígado
- Cáncer de riñón
- Enfermedad de la piel parecida a la psoriasis
- Cáncer de piel



Group Member

- Palidez de la piel
- Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre
- Reacción anormal a las transfusiones de sangre
- Pérdida parcial o total de la visión
- Pérdida de libido
- Babeo
- Ojos saltones
- Sensibilidad a la luz
- Respiración acelerada
- Dolor rectal
- Cálculos biliares
- Hernia
- Heridas
- Uñas débiles o quebradizas
- Depósitos anormales de proteínas en órganos vitales
- Coma
- Úlceras intestinales
- Fallo multiorgánico
- Muerte

Si se le administra bortezomib junto con otros medicamentos para el tratamiento de linfoma de células del manto los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Neumonía.
- Pérdida de apetito.
- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio.
- Náuseas o vómitos.
- Diarrea.
- Úlceras en la boca.
- Estreñimiento.
- Dolor muscular, dolor óseo.
- Pérdida del pelo y textura anómala del pelo.
- Agotamiento, sensación de debilidad.



Group Member

- Fiebre.
- Disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo).
- Infección por virus Herpes.
- Infecciones por bacterias y virus.
- Infecciones respiratorias, bronquitis, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal.
- Infecciones por hongos.
- Hipersensibilidad (reacción alérgica).
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina.
- Retención de líquidos.
- Dificultad o problemas para dormir.
- Pérdida del conocimiento.
- Alteración del nivel de conciencia, confusión.
- Sensación de mareo.
- Aumento del ritmo cardíaco, presión arterial alta, sudores.
- Visión alterada, visión borrosa.
- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca.
- Presión arterial alta o baja.
- Bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos.
- Dificultad al respirar con el ejercicio.
- Tos.
- Hipo.
- Zumbido en los oídos, molestias en los oídos.
- Hemorragia de intestino o estómago.
- Ardor de estómago.
- Llagas en la boca, dolor de garganta



- Dolor de estómago, hinchazón.
- Dificultad para tragar.
- Infección o inflamación de estómago e intestino.
- Dolor de estómago.
- Llagas en la boca o labio, dolor de garganta, úlceras en la boca
- Alteración del funcionamiento del hígado.
- Picor de piel.
- Enrojecimiento de la piel.
- Erupción.
- Espasmos musculares.
- Dolor muscular, dolor de huesos.
- Infección de las vías urinarias.
- Dolor de las extremidades.
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo.
- Escalofríos.
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección.
- Sensación de malestar general.
- Pérdida de peso.
- Aumento de peso.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Hepatitis.
- Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso.
- Trastornos del movimiento, parálisis, sacudidas.
- Vértigo.
- Pérdida de audición, sordera.
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta



de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante.

- Coágulos de sangre en los pulmones.
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo conservar MULTIZOM?

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y en el envase.

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Los viales de MULTIZOM sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase, si se conservan en el envase original al abrigo de la luz.

La solución reconstituida carece de conservantes antimicrobianos y debe ser usada inmediatamente luego de su preparación. De lo contrario, conservar esta solución por un período no superior a 8 hs mantenida a temperatura ambiente (25°C) en viales y/o jeringas en condiciones asépticas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de MULTIZOM

El principio activo es bortezomib. Cada vial contiene 3,5 miligramos de bortezomib (como éster bórico de manitol).

Los demás componentes son manitol (E421) y nitrógeno.

Reconstitución para administración intravenosa: Tras la reconstitución, 1 ml de la solución para inyección intravenosa contiene 1 mg de bortezomib.

Reconstitución para administración subcutánea: Tras la reconstitución, 1 ml de la solución para inyección subcutánea contiene 2,5 mg de bortezomib.

Aspecto del producto y contenido del envase

MULTIZOM polvo para solución inyectable es un polvo o masa compacta liofilizada de color blanco o blanco tiza. Cada envase de MULTIZOM 3,5 mg polvo



Group Member

para solución inyectable contiene un vial de cristal de 10 ml envasado individualmente.

**Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.
No lo recomiende a otras personas.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar 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”**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)
IVAX ARGENTINA S.A.
Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires**

Fecha última revisión:


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE PROSPECTO

MULTIZOM BORTEZOMIB

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única contiene polvo liofilizado estéril:

Bortezomib	3,5 mg
Manitol	35 mg
Nitrógeno	c.s.

DESCRIPCIÓN

Bortezomib inyectable es un agente antineoplásico que se encuentra disponible sólo para uso como inyección intravenosa (IV) o uso subcutáneo.

Bortezomib es un ácido borónico dipeptídico modificado. El producto se presenta como un éster manitol borónico que, en forma reconstituida, consiste en el éster manitol en equilibrio con su producto de hidrólisis, el ácido borónico monomérico. La sustancia medicinal existe en su forma anhídrida cíclica como una boroxina trimétrica.

El nombre químico de bortezomib, el ácido borónico monomérico, es ácido [(1 R)-3-metil-1 [[[2S)-1-oxo-3-fenil-2-[(pirazinilcarbonil) amino] propil] amino] butil] borónico.

El peso molecular es de 384,24. La fórmula molecular es C₁₉H₁₅BN₄O₄. La solubilidad de bortezomib, como el ácido borónico monomérico, en agua es de 3,3-3,8 mg/ml con un rango de pH de 2 - 6,5.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico. Código ATC: L01XX32

INDICACIONES Y USO

Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.



Group Member

Bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacocinética

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX32.

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica.

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 $t/2$ 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- κ B). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF- κ B es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorigénesis, 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



Group Member

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.

Farmacodinamia

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramo/m² a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 mililitros/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112 nanogramos/mililitro, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,0 miligramo/m² y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/m².

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² en pacientes con mieloma múltiple (n = 14 en el grupo de tratamiento intravenoso, n = 17 en el grupo de tratamiento subcutáneo), la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUC_{last}) fue equivalente en las administraciones intravenosas y subcutáneas. La C_{máx} tras la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUC_{last} 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 (V_d) de bortezomib osciló entre 1.659 y 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de 1,0 miligramo/m² o 1,3 miligramos/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración de bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo/mililitro, 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.

Biotransformación

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 miligramo/m² y 1,3 miligramos/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 miligramo/m² y 1,3 miligramos/m², respectivamente.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto.

No hay estudios sobre el uso de Bortezomib en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple 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 de edad, respectivamente. En pacientes \geq 75 años, ambos regímenes, BR-CAP 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 Bortezomib 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 (ver siguiente tabla).

Grado de insuficiencia hepática*	Concentración de bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	\leq 1,0x LSN	> LSN	Ninguna
	> 1,0x-1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5x-3x LSN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m ² o
Grave	> 3x LSN	Cualquiera	



			reducir más la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en función de la tolerabilidad del paciente
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámico oxalacética sérica; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal.

De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

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 bortezomib 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. No hay datos disponibles.

DOSIS Y ADMINISTRACION

El tratamiento debe instaurarse y administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de quimioterápicos. Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Forma de administración

Bortezomib está disponible para administración intravenosa o subcutánea.

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

Inyección intravenosa

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

Inyección subcutánea

La solución reconstituida de Bortezomib 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 Bortezomib, bien se puede administrar por vía subcutánea



Group Member

una solución menos concentrada de Bortezomib (Bortezomib 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.

Cuando Bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos, consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de estos medicamentos para sus instrucciones de administración

Posología

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

Monoterapia

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/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 periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Bortezomib 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 Bortezomib. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia.

El tratamiento con Bortezomib 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 Bortezomib con una reducción de dosis del 25% (1,3 miligramos/m² deben reducirse a 1,0 miligramo/m²; 1,0 miligramo/m² debe reducirse a 0,7 miligramos/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Bortezomib, 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 Bortezomib tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Modificación de la dosis recomendada para una neuropatía motora o sensitiva periférica y/o dolor neuropático relacionado con bortezomib

Severidad de los signos y síntomas de la neuropatía periférica	Modificación de la dosis y el régimen
Grado 1* (asintomático; parestesias y/o pérdida de reflejos de tendones profundos) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; que limitan las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir bortezomib a 1,0 mg/m ²
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas severos; que limitan las AVD de autocuidado***)	Suspender bortezomib hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de bortezomib de 0,7 mg/m ² y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias con riesgo de vida; intervención urgente indicada) y/o neuropatía autónoma grave	Discontinuar bortezomib

*Clasificación basada en Criterios de Terminología Común de NCI CTCAE v4.0

**AVD instrumentales: se refiere a preparar comidas, hacer compras de vestimenta, usar el teléfono, manejar dinero, etc.;

***AVD de autocuidado: se refiere a poder bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en la cama.

Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/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 periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con Bortezomib, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Bortezomib.

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.

Para más información con respecto a doxorubicina liposomal pegilada, ver la correspondiente ficha técnica o resumen de las características del producto.

Combinación con dexametasona

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea 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 periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

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 de tratamiento de Bortezomib.

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.

Para más información con respecto a dexametasona, ver la correspondiente ficha técnica o resumen de las características del producto.

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 Bortezomib 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 a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea en combinación con melfalán y prednisona oral como se muestra en la siguiente tabla. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Bortezomib 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 Bortezomib.

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 Bortezomib.

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

Posología recomendada para Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib dos veces a la semana (ciclos 1-4)												
Semana	1			2			3	4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	Periodo de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Periodo de descanso
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Periodo de descanso	--	--	--	--	Periodo de descanso

B= Bortezomib; M= Melfalán; P= Prednisona

Bortezomib dos veces a la semana (ciclos 5-9)										
Semana	1				2	3	4	5	6	
B (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	--	Día 8	Período de descanso	Día 22	Día 29	Período de descanso	
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	Período de descanso	--	--	Período de descanso	

B= Bortezomib; M= Melfalán; P= Prednisona

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 $> 70 \times 10^9/l$ y el recuento absoluto de neutrófilos $> 1,0 \times 10^9/l$
- Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

Modificaciones de la posología durante ciclos posteriores del tratamiento con bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
<i>Toxicidad hematológica durante un ciclo</i> - Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia	Considerar una reducción de la dosis de melfalán de un 25% en el siguiente ciclo.
- Si en una dosis diaria de Bortezomib el recuento de plaquetas es $\leq 30 \times 10^9/l$ o ANC $\leq 0,75 \times 10^9/l$ (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib
- Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Bortezomib (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Se debe reducir la dosis de Bortezomib en nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²)
<i>Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3</i>	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (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



Group Member

	relacionado con Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la tabla correspondiente.
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Tratamiento de combinación con dexametasona

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/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 periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

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 Bortezomib.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/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 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

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 Bortezomib.

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 (ver siguiente tabla).

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban 2 ciclos adicionales.

Tabla: Posología del tratamiento con bortezomib en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

B+ Dx	Ciclo 1 a				
	Semana	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	
B+Dx+T	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 50 mg	Diario	Diario	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Diario	Diario
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclos 2 a 4 ^b				
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 200 mg ^a	Diario	Diario	Diario	Diario
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-

B=bortezomib; Dx=dexametasona; T=talidomida

a. La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 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 a recibir un trasplante
Consultar la tabla correspondiente adjunta al presente prospecto para los ajustes de dosis de Bortezomib en caso de neuropatía.

Además, cuando Bortezomib 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 de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto.

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

Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP)

Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea 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 Bortezomib, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de Bortezomib. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib 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 Bortezomib.

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 células/ μ l y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1.500 células/ μ l
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 células/ μ l 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 Bortezomib se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado ≥ 3 relacionada con Bortezomib o de toxicidad hematológica de Grado ≥ 3 . Para ajustes de dosis, ver la tabla a continuación.

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.

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

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
<i>Toxicidad hematológica</i>	

<p>Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/μl</p>	<p>El tratamiento con Bortezomib se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC ≥ 750 células/μl y recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/μl. - Si, después de haber interrumpido Bortezomib, la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender Bortezomib. - Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC ≥ 750 células/μl y un recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/μl, se puede iniciar de nuevo Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2).</p>
<p>Si en un día de administración de Bortezomib (un día distinto del Día 1 de cada ciclo) el recuento de plaquetas es < 25.000 células/μl o ANC < 750 células/μl</p>	<p>Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib</p>
<p><i>Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas con Bortezomib</i></p>	<p>Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (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 relacionados con Bortezomib, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la tabla correspondiente.</p>

Además, cuando Bortezomib 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 de la correspondiente Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

CONTRAINDICACIONES

MULTIZOM está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a bortezomib, boro o manitol. Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica. Cuando bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, consultar la Ficha Técnica de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

ADVERTENCIAS



Group Member

Cuando bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con bortezomib.

Cuando se administre talidomida, se precisa una particular atención tanto a los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo (ver sección FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA)

Administración intratecal Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de bortezomib. Bortezomib se debe administrar por vía intravenosa o subcutánea. Bortezomib 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 íleo paralítico poco frecuentes (ver sección REACCIONES ADVERSAS). 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 mieloma múltiple en recaída tratados con bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos 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 $< 75.000/\mu\text{l}$, el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante el estudio, incluyendo 14% $< 10.000/\mu\text{l}$; en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial $> 75.000/\mu\text{l}$, sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de $\leq 25.000/\mu\text{l}$ durante el estudio. En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con bortezomib (BR-CAP) comparado con el grupo no tratado con bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [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 BR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (BR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; R-CHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo BR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron transfusiones 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 deben ser supervisados antes de cada administración de bortezomib. El



Group Member

tratamiento con bortezomib debe ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $< 25.000/\mu\text{l}$ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\mu\text{l}$ (ver sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). 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 (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deben supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado (ver sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION).

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 el estudio LYM-3002, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo BR-CAP y al 61% de los pacientes del brazo RCHOP. 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 bortezomib. En un estudio Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con bortezomib+melfalán+prednisona comparado con melfalán+prednisona (14 % versus 4 % respectivamente). En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el grupo BR-CAP y del 1,2% en el grupo R-CHOP (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

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. Consultar la Ficha de rituximab para más información

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



Group Member

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 El tratamiento con bortezomib se asocia muy frecuentemente a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave 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 el 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 MMY-3021. 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 (ver sección POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION). La neuropatía ha sido controlada 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 íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (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.



Group Member

Hipotensión El tratamiento con bortezomib se asocia frecuentemente a hipotensión postural/ortostática. La mayoría 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 intravenosa), 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 han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo bortezomib. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente Imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con bortezomib.

Insuficiencia cardíaca Durante el tratamiento con bortezomib se ha notificado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardíaca 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 cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardíaca 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.

Trastornos pulmonares Se han notificado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en pacientes en tratamiento con bortezomib (ver sección REACCIONES ADVERSAS). Algunos de estos casos fueron mortales. 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



Group Member

iniciado el tratamiento. En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con bortezomib. En un ensayo clínico, a dos pacientes (de entre dos) se les administró mediante perfusión continua dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) con daunorubicina y bortezomib durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mielógena aguda, produciéndose la muerte en el curso del tratamiento debido a un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) temprano y el estudio fue cerrado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta (ver secciones POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y FARMACOCINETICA).

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 bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades (ver secciones POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION Y FARMACOCINETICA).

Acontecimientos hepáticos En pacientes que reciben bortezomib y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos notificados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con bortezomib (ver sección REACCIONES ADVERSAS)

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 (ver sección INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS). 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 poco frecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y



Group Member

glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir el tratamiento con bortezomib.

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 hay datos o estos son limitados relativos al uso de bortezomib en mujeres embarazadas. No se ha investigado por completo el potencial teratógeno 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 postnatal no se han efectuado.

Bortezomib no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con Bortezomib. Si se decide usar Bortezomib 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. 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 talidomida. Los pacientes que reciban Bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de talidomida. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de talidomida para información adicional.

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 Bortezomib.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Bortezomib puede producir fatiga muy frecuentemente, mareos frecuentemente, 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.

Interacciones medicamentosas

Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas (CYP) del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 Y 3A4. En base a la contribución limitada (7%) de CYP2D6

al metabolismo de bortezomib, no se espera que el fenotipo del metabolizador débil CYP2D6 afecte la disposición general de bortezomib.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, en la farmacocinética de Bortezomib mostró un aumento medio del AUC de bortezomib del 35%, en base a datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados estrictamente cuando se les administra bortezomib en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir).

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, en la farmacocinética de bortezomib no mostró un efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib, en base a datos de 17 pacientes.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto de la rifampicina, un potente inductor de GYP3A4, en la farmacocinética de bortezomib, mostró una reducción media del AUC del 45% en base a datos de 6 pacientes. El uso concomitante de Bortezomib con potentes inductores de GYP3A4 no es recomendado, dado que la eficacia puede reducirse. Ejemplos de inductores de GYP3A4 son: rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital e hipérico (Hierba de San Juan). En el mismo estudio de interacción droga-droga se evaluó el efecto de dexametasona, un débil inductor de GYP3A4. No hubo efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib en base a datos de 7 pacientes.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto de melfalán-prednisona Bortezomib mostró un aumento del 17% en el AUC medio de bortezomib en base a datos de pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos clínicos se informaron hipoglucemia y también hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes en tratamiento con agentes antidiabéticos orales que reciben el tratamiento con Bortezomib pueden requerir un control cuidadoso de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado con bortezomib estudios sobre carcinogenicidad.

Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica, utilizando células ováricas de hamster chino. Bortezomib no resultó genotóxico cuando se analizó en el ensayo de mutagenicidad *in vitro* (Test de Ames) y en el ensayo *in vivo* de micronúcleo en ratones.

No se han realizado estudios de la fertilidad con bortezomib pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad de una duración de 6 meses, en la rata se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de $\geq 0,3$ mg/m² (un cuarto de la dosis clínica recomendada). Bortezomib podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.



Group Member

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con Bortezomib incluyen 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 son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Tabla de reacciones adversas

Mieloma múltiple

Las siguientes reacciones adversas (ver tabla), fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente 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 a 1,3 mg/m² e incluidos en la siguiente tabla.

En total, Bortezomib fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes.

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 ($\geq 1/10$); 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). Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La siguiente tabla se ha generado usando la Versión 14.1 de MedDRA. Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Tabla: Reacciones adversas en pacientes con mieloma múltiple tratados con Bortezomib en monoterapia o en combinación

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	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones víricas*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Broncoconstricción, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis 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 postviral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Maza, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Panцитopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica*
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Púrpura trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Difteria 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 del metabolismo y de la nutrición	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
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitaminas B, Deficiencia de vitaminas B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol

Clasificación por órganos y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	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
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesias*, Neuralgias*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefaleas*
	Poco frecuentes	Temblores, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesias*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndromes de encefalopatía posterior reversible*, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cistitis, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracranial (incluyendo subaracnoides)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresias*, 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, Babes, Hipotónia
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Infección ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmía, Queratitis, Escotomas, 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 del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuritis vestibular, Trastorno del oído NE

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco*, Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Distorsión ventricular*, Bradicardia
	Raras	Altoico auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torcedo de pánico, Angina inestable, Trastorno de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular*, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfedema, Púrpura, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Dinosa*, Epistaxis, Irritación 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, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonía, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, 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 vías aéreas superiores

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarreas*, 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 ileo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica*, Infección gastrointestinal*, Disfagia, 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, Alopecia del esfínter anal, Feculencia*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anormales
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatitis* (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colangitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofilica fibril aguda, Escocazón cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens-Johnson*, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Fotorreacción, Equivocación, Lesión cutánea, Púrpura, Mias cutánea*, Psoriasis, Hipodermatitis, Sudores nocturnos, Úlcera de estido*, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración infecciosa de Jessner, Síndrome de entodisostosis palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez articular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miositis*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fistula, Derrama articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo*, Quiste sinovial

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal ¹
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica ² , Infección urinaria ³ , Síntomas y signos en las vías urinarias ⁴ , Hematuria ⁵ , Retención urinaria, Trastorno de la micción ⁶ , Prostatitis, Anorexia, Oliguria ⁷ , Poliuria ⁸
	Raras	Irritación de vagina
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital ⁹ , Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular ¹⁰ , Prostatitis, Trastorno mamiario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pábico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, congénitos y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Icticia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirrexia ¹¹ , Faliga, Asma
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofoio, Dolor ¹² , Malestar ¹³
	Poco frecuentes	Detenido de la salud física general ¹⁴ , Edema facial ¹⁵ , Reacción en el lugar de inyección ¹⁶ , Trastorno de las mucosas ¹⁷ , Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación ¹⁸ , Complicación relacionada con el catéter ¹⁹ , Cambio en la sed ²⁰ , Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal ²¹ , Dolor en el lugar de inyección ²²
Raras	Muerta (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección ²³ , Hernia (incluyendo de hiato) ²⁴ , Detenido de la cicatrización ²⁵ , Inflamación, Fiebris en el lugar de inyección ²⁶ , Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de campo extraño	
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia ²⁷ , Análisis de proteínas anormal ²⁸ , Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal ²⁹ , Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales ³⁰ , Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT) ³¹ , Alteración del índice normalizado internacional ³² , Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la trombosina I, Serología e identificación vírica ³³ , Análisis de orina anormal ³⁴
Lesiones transfusivas, infecciosas y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caidas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas ³⁵ , Escalofoio ³⁶ , Lesión facial, Lesión articular ³⁷ , Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación ³⁸

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término presente de MedDRA

† Reacción adversa postcomercialización

Linfoma de células del manto (LCM)

El perfil de seguridad de Bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP) 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 (BR-CAP) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento es indicativa 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 $\geq 5\%$ superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar.

A continuación en la tabla se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia $\geq 1\%$, incidencia similar o superior en el brazo BR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo BR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo BR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con Bortezomib en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple.

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 ($\geq 1/10$); 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). Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La siguiente tabla se ha generado usando la Versión 16 de MedDRA.

Tabla: Reacciones adversas en pacientes con linfoma de células del manto tratados con BR-CAP

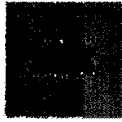
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus herpes*, Infecciones bacterianas*, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, Infección*, Bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trumbocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico



Group Member

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Vértigo de oído
	Frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Síndrome de Ekm tonorial
	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Dolor*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Batafropatía*, Neuropatía periférica
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Diarrea (incluyendo líquida)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipocacsis (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y)
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Diana*, Tor*, Hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de distress respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náusea y vómito*, Dolor*, Estomatitis*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlcera bucal*, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y)
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*
Trastornos hepato biliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno lipídico)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Erupción*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Infcción urinaria*
Exploraciones	Frecuentes	Purpura*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*

* Agrupación de uno de un símbolo profano de MedDRA



Group Member

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus herpes zóster

Mieloma múltiple

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes en el brazo B+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento B+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.

Linfoma de células del manto

Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57%) en el brazo BR-CAP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento BR-CAP 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 del virus de Hepatitis B (VHB)

Linfoma de células del manto

Se produjo infección con VHB con desenlace mortal en el 0,8% (n=2) de los pacientes del grupo no tratado con bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; R-CHOP) y en el 0,4% (n=1) de los pacientes que recibieron bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BR-CAP). La incidencia global de las infecciones por hepatitis B fue similar en pacientes tratados con BR-CAP o con R-CHOP (0,8% frente al 1,2% respectivamente).

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

Mieloma múltiple

En los ensayos en los que Bortezomib fue administrado como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona (estudio IFM-2005-01), y dexametasona-talidomida (estudio MMY-3010), la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes en combinación se presenta en la siguiente tabla

Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

	IFM-2005-01		LDM-3010	
	VAD (N=238)	BDx (N=239)	TDx (N=126)	BDx (N=130)
Incidencia de NP (%)				
Todos los grados de NP	8	13	12	45
≥ Grado 2 NP	1	10	2	31
≥ Grado 3 NP	<1	3	0	5
Interrupción por NP (%)	<1	2	1	3

VAD=vincristina, adriamicina, dexametasona;

BDx=bortezomib, dexametasona;

TDx=taldosina, dexametasona;

BDx=bortezomib, taldosina, dexametasona;

NP=neuropatía periférica

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

Linfoma de células del manto

En el estudio LYM-3002 en que Bortezomib se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la tabla a continuación

Tabla 10: Incidencia de neuropatía periférica en el estudio LYM-3002 por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

	BR-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	6	4
Interrupción por NP (%)	2	<1

BR-CAP=bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona; R-CHOP=rituximab,

ciclofosfamida, doxorubicina, taldosina y prednisona; NP=Neuropatía periférica

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

Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto

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



Group Member

En el estudio Fase III, los pacientes que recibieron bortezomib por vía subcutánea, en comparación con la administración intravenosa, 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 subcutáneo que en el grupo de tratamiento intravenoso. 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 subcutáneo en comparación con el grupo de tratamiento intravenoso. El 6% de los pacientes, tuvo una reacción adversa local a la administración subcutánea, 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 subcutáneo y del 7% de los pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso. La incidencia de muerte por "Progresión de la enfermedad" fue del 18% en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 9% en el grupo intravenoso.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída

En un estudio en el que el retratamiento con bortezomib fue administrado a 130 pacientes con mieloma múltiple 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.

SOBREDOSIFICACION

La sobredosis en los pacientes, con más del doble de la dosis recomendada, ha sido asociada con el comienzo agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia con desenlace fatal.

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 de:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez - Tel: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas - Tel: (011) 4654-6648 Y 4658-7777



Group Member

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Bortezomib es un fármaco citotóxico. Por lo tanto, Bortezomib debe manipularse y prepararse con precaución. Se recomienda la utilización de guantes y otras vestimentas protectoras para prevenir el contacto con la piel.

Se aconseja seguir una **técnica aséptica** estricta durante la manipulación de Bortezomib, puesto que carece de conservantes.

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Bortezomib. Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea. Bortezomib no se debe administrar por vía intratecal.

Instrucciones para la reconstitución

Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Inyección intravenosa

Cada vial de 10 ml de Bortezomib debe reconstituirse con 3,5 mililitros de solución de cloruro sódico para inyección a 9 miligramos/mililitro (0,9%). La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. Después de la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 1 miligramo de bortezomib. La solución reconstituida es transparente.

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 vial de 10 ml de Bortezomib debe reconstituirse con 1,4 mililitros de solución de cloruro sódico para inyección a 9 miligramos/mililitro (0,9%). La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos. Después de la reconstitución, cada mililitro de la solución contiene 2,5 miligramos de bortezomib. La solución reconstituida es transparente. 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.

Estabilidad

Los viales de MULTIZOM sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase, si se conservan en el envase original al abrigo de la luz.

La solución reconstituida carece de conservantes antimicrobianos y debe ser usada inmediatamente luego de su preparación. De lo contrario, conservar esta solución por un período no superior a 8 hs mantenida a temperatura ambiente (25°C) en viales y/o jeringas en condiciones asépticas.



Group Member

La siguiente información va dirigida sólo a los profesionales sanitarios:

1. RECONSTITUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVENOSA

Nota: MULTIZOM es un agente citotóxico. Por lo tanto, se deberá tener precaución durante la manipulación y la preparación. Se recomienda la utilización de guantes y otras vestimentas protectoras para prevenir el contacto con la piel.

PUESTO QUE MULTIZOM CARECE DE CONSERVANTES, SE ACONSEJA SEGUIR ESTRICTAMENTE UNA TÉCNICA ASÉPTICA DURANTE SU MANIPULACIÓN.

1.1. Preparación de un vial de 3,5 miligramos: añada 3,5 mililitros de solución estéril para inyección de cloruro sódico 9 miligramos/mililitro (0,9%) al vial que contiene el polvo de Bortezomib. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

La concentración de la solución resultante será 1 miligramo/mililitro. La solución debe ser transparente. No es necesario comprobar el pH de la solución.

1.2. Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución, para descartar la presencia de partículas y decoloración. Si se observa cualquier decoloración o partícula, la solución debe desecharse. Compruebe que se está utilizando la dosis correcta para la administración por vía intravenosa (1 mg/ml).

1.3. La solución reconstituida carece de conservantes antimicrobianos y debe ser usada inmediatamente luego de su preparación. De lo contrario, conservar esta solución por un período no superior a 8 hs mantenida a temperatura ambiente (25°C) en viales y/o jeringas en condiciones asépticas.

2. ADMINISTRACIÓN

- Una vez disuelto, retire la cantidad apropiada de la solución reconstituida según la dosis calculada basada en el Área de Superficie Corporal del paciente.
- Confirme la dosis y la concentración contenida en la jeringa antes del uso (compruebe que la jeringa está marcada para administración por vía intravenosa).
- Inyecte la solución mediante un bolo intravenoso de 3-5 segundos, a través de un catéter intravenoso periférico o central en una vena.
- Lave el catéter periférico o intravenoso con solución de cloruro sódico, 9 miligramos/mililitro (0,9%) estéril.



MULTIZOM 3,5 mg polvo para solución inyectable SE DEBE ADMINISTRAR ÚNICAMENTE POR VÍA INTRAVENOSA O SUBCUTÁNEA. No administrar por otras vías. La administración intratecal ha provocado casos de muerte.

3. ELIMINACIÓN

Un vial es para un solo uso y la solución restante debe ser desechada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

La siguiente información va dirigida sólo a los profesionales sanitarios: Solo el vial de 3,5 mg puede administrarse por vía subcutánea, según se describe más adelante.

1. RECONSTITUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA

Nota: MULTIZOM es un agente citotóxico. Por lo tanto, se deberá tener precaución durante la manipulación y la preparación. Se recomienda la utilización de guantes y otras vestimentas protectoras para prevenir el contacto con la piel.

PUESTO QUE MULTIZOM CARECE DE CONSERVANTES, SE ACONSEJA SEGUIR ESTRICTAMENTE UNA TÉCNICA ASÉPTICA DURANTE SU MANIPULACIÓN.

1.1 Preparación de un vial de 3,5 miligramos: añada 1,4 mililitros de solución estéril para inyección de cloruro sódico 9 miligramos/mililitro (0,9%) al vial que contiene el polvo de MULTIZOM. La disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

La concentración de la solución resultante será 2,5 miligramos/mililitro. La solución debe ser transparente. No es necesario comprobar el pH de la solución.

1.2 Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución, para descartar la presencia de partículas y decoloración. Si se observa cualquier decoloración o partícula, la solución debe desecharse. Compruebe que se está utilizando la dosis correcta para la administración por vía **subcutánea** (2,5 mg/ml).

1.3 La solución reconstituida carece de conservantes antimicrobianos y debe ser usada inmediatamente luego de su preparación. De lo contrario, conservar esta solución por un período no superior a 8 hs mantenida a temperatura ambiente (25°C) en viales y/o jeringas en condiciones asépticas.



2. ADMINISTRACIÓN

Una vez disuelto, retire la cantidad apropiada de la solución reconstituida según la dosis calculada basada en el Área de Superficie Corporal del paciente.

Confirme la dosis y la concentración contenida en la jeringa antes del uso (compruebe que la jeringa está marcada para su administración por vía subcutánea)

Inyecte la solución por vía subcutánea, en un ángulo de 45-90°.

La solución reconstituida se administra por vía subcutánea en el muslo (derecho o izquierdo) o en el abdomen (lado derecho o izquierdo).

Se debe rotar los lugares de administración con cada inyección.

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

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1 vial de 3,5 mg de Bortezomib.

CONSERVACIÓN

Mantener en su envase original al abrigo de la luz a temperaturas no mayores a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

IVAX ARGENTINA S.A. – Suipacha 1111 – Piso 18 – (1008)- Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN:


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE PRIMARIO

**MULTIZOM
BORTEZOMIB**

Lote N°:
Vencimiento:


anmat
COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712


anmat
IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia


anmat

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 1 vial

**MULTIZOM
BORTEZOMIB**
Polvo liofilizado para inyectable
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA

Cada vial de dosis única contiene polvo liofilizado estéril:

Bortezomib	3,5 mg
Manitol	35 mg
Nitrógeno	c.s.

Posología: Ver prospecto interior.

Lote N°:
Vencimiento:

Modo de conservación: Mantener en su envase original al abrigo de la luz a temperaturas no mayores a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°
IVAX Argentina S.A.- Suipacha 1111 – Capital Federal
Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo supervisión y vigilancia médica y no puede repetirse sin una r



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113
“ídica”



COLOMBO Rosana Beatriz
CUIL 27184764712



IVAX Argentina SA
CUIT 33501707029
Gerencia



13 de junio de 2017

DISPOSICIÓN N° 6451

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58388

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000341-14-8

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BORTEZOMIB 3,5 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

No Corresponde



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Buenos Aires, 13 DE JUNIO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 6451

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58388

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: IVAX ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6023

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MULTIZOM

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BORTEZOMIB 3,5 mg

Excipiente (s)
MANITOL 35 mg NITROGENO CSP trazas

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: **SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO**

Envase Primario: **FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU**

Contenido por envase primario: **3.5 MG/ FRASCO AMPOLLA**

Accesorios: **No corresponde**

Contenido por envase secundario: **1**

Presentaciones: **1**

Período de vida útil: **24 MESES**

Forma de conservación: **Desde 15° C hasta 30° C**

Otras condiciones de conservación: **MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL AL ABRIGO DE LA LUZ A TEMPERATURAS NO MAYORES A 30°C.**

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: **8 HS**

Conservación a temperatura ambiente: **Hasta 25° C**

Otras condiciones de conservación: **LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA CARECE DE CONSERVANTES ANTIMICROBIANOS Y DEBE SER USADA INMEDIATAMENTE LUEGO DE SU PREPARACIÓN. DE LO CONTRARIO, CONSERVAR ESTA SOLUCIÓN POR UN PERÍODO NO SUPERIOR A 8 HS MANTENIDA A TEMPERATURA AMBIENTE (25°C) EN VIALES Y/O JERINGAS EN CONDICIONES ASÉPTICAS.**

Condición de expendio: **BAJO RECETA ARCHIVADA**

Código ATC: **L01XX32**

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GP PHARM S.A.	10410/16	PANAMA N°2121 Y MEXICO N°2118	ACASSUSO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GP PHARM S.A.	10410/16	PANAMA 2121 Y MEXICO 2118	ACASSUSO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Sede Alsina
 Alsina 665/671
 (C1087AAI), CABA

Sede Central
 Av. de Mayo 869
 (C1084AAD), CABA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
GP PHARM S.A.	10410/16	PANAMA 2121 Y MEXICO 2118	ACASSUSO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ARGENPACK S.R.L.	3145/07	AZCUÉNAGA 3944/54	VILLA LYNCH (PDO. GRAL. SAN MA - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000341-14-8



CHIALE Carlos Alberto
 CUIL 20120911113