



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-51038418-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-51038418-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada SIMBIOTE / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,5 mg; aprobado por Certificado N° 58.501.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS IMA S.A.I.C., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada SIMBIOTE / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,5 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-121582539-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-121582604-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.501, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición, con los proyectos de prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-51038418-APN-DGA#ANMAT

Jfs

rp

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**SIMBIOTE®**  
**BORTEZOMIB 3,5 MG**  
**POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Uso intravenoso o subcutáneo.

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla contiene: Bortezomib 3,5 mg, manitol 35 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos.

Código ATC: L01XG01.

**INDICACIONES:**

Simbiote® 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 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas.

Simbiote® 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 células madre hematopoyéticas.

Simbiote® 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 para recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

Simbiote® 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 células madre hematopoyéticas

**ADVERTENCIAS:**

**SIMBIOTE® - BORTEZOMIB 3,5 mg sólo puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea. NO DEBE SER ADMINISTRADO POR VÍA INTRATECAL.  
Se han reportado casos de muerte por administración intratecal de Bortezomib.**

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:**

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 ( $\mu\text{M}$ ), 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  $t_{1/2}$  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- $\kappa$ B). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF- $\kappa$ 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 mielomastosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea.

Los experimentos realizados demuestran que Bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas y que las células cancerosas, son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. Bortezomib reduce el crecimiento tumoral in vivo en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple.

Datos in vitro y ex-vivo de modelos de animales tratados con Bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con Bortezomib.

## **FARMACOCINÉTICA:**

### Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 miligramo/m<sup>2</sup> y 1,3 miligramo/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/m<sup>2</sup>.

### Distribución

La media del volumen de distribución (Vd) de Bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de 1,0 miligramo/m<sup>2</sup> ó 1,3 miligramos/m<sup>2</sup> a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del Bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo /mililitro, la unión 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/m<sup>2</sup> y 1,3 miligramos/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> y 1,3 miligramos/m<sup>2</sup>, respectivamente.

### Poblaciones especiales

#### *Insuficiencia hepática*

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluada en un estudio fase I durante el primer ciclo de tratamiento, que incluyó a 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de Bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

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

#### *Insuficiencia renal*

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en pacientes con varios grados de insuficiencia renal, los cuales se clasificaron según sus valores de aclaramiento de creatinina (ClCr) como: Normal (ClCr  $\geq$  60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 12), Leve (ClCr = 40-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 10), Moderado (ClCr = 20-39 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 9), y Grave (ClCr < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; n = 3). En el estudio también se incluyó un grupo de pacientes en diálisis, los cuales fueron tratados después de la diálisis (n = 8). A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m<sup>2</sup> de Bortezomib dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC y C<sub>máx</sub> dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos.

#### *Edad*

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

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:**

El tratamiento con Simbiote<sup>®</sup> se debe iniciar bajo la supervisión de un médico calificado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, Simbiote<sup>®</sup> puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. Simbiote<sup>®</sup> debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

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

##### *- Monoterapia*

Simbiote<sup>®</sup> se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Simbiote<sup>®</sup> 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 Simbiote<sup>®</sup>. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote<sup>®</sup>.

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

El tratamiento con Simbiote<sup>®</sup> deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Simbiote<sup>®</sup> con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m<sup>2</sup> deben reducirse a 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> debe reducirse a

0,7 mg/m<sup>2</sup>). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Simbiote<sup>®</sup>, 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 Tabla 1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente sólo podrán ser tratados con Simbiote<sup>®</sup> tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

**Tabla 1: Modificaciones de la posología recomendadas\* en caso de neuropatía relacionada con Bortezomib.**

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la posología
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir Simbiote <sup>®</sup> a 1,0 miligramo/m <sup>2</sup> o modificar la pauta de tratamiento de Simbiote <sup>®</sup> a 1,3 mg/m <sup>2</sup> una vez a la semana
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD***)	Interrumpir el tratamiento con Simbiote <sup>®</sup> hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Simbiote <sup>®</sup> a dosis reducida de 0,7 miligramos/m <sup>2</sup> una vez a la semana
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Suspender Simbiote <sup>®</sup>

\*Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.

\*\* Actividades instrumentales de la Vida Diaria: se refieren a preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc.

\*\*\* Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria: se refieren a afeitarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

- *Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada*

Simbiote<sup>®</sup> se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote<sup>®</sup>.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> el día 4 del ciclo de tratamiento con Simbiote<sup>®</sup>, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Simbiote<sup>®</sup>.

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*

Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.

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 Simbiote®.

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 el prospecto correspondiente o 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 Simbiote® 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 células madre

*Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona*

Simbiote® se administra por vía intravenosa en combinación con melfalán y prednisona oral como se muestra en la Tabla 2. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, Simbiote® se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Simbiote® 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 Simbiote®. 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 Simbiote®.

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

**Tabla 2: Posología recomendada para Simbiote® en combinación con melfalán y prednisona.**

Simbiote® dos veces a la semana (ciclos 1-4)												
Semana	1			2			3	4		5		6
SIM (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	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 <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Periodo de descanso	--	--	--	--	Periodo de descanso
Simbiote® una vez a la semana (ciclos 5-9)												
Semana	1			2	3	4	5	6				
SIM (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	--	Día 8	Periodo de descanso	Día 22	Día 29		Periodo de descanso		
M (9 mg/m <sup>2</sup> ) P (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	Periodo de descanso	--			Periodo de descanso		

SIM = Simbiote®; 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  $\geq 70 \times 10^9/L$  y el recuento absoluto de neutrófilos  $\geq 1,0 \times 10^9/L$
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

**Tabla 3: Modificaciones de la posología durante ciclos posteriores del tratamiento con Simbiote® en combinación con melfalán y prednisona.**

<b>Toxicidad</b>	<b>Modificación o retraso de la posología</b>
Toxicidad hematológica durante un ciclo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia</li> </ul>	Considerar una reducción de la dosis de melfalán de un 25% en el siguiente ciclo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si en una dosis diaria de Simbiote® el recuento de plaquetas es <math>\leq 30 \times 10^9/L</math> o ANC <math>\leq 0,75 \times 10^9/L</math> (otro día diferente al día 1)</li> </ul>	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote®.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Simbiote® (<math>\geq 3</math> dosis durante la administración de dos veces a la semana o <math>\geq 2</math> dosis durante la administración semanal)</li> </ul>	Se debe reducir la dosis de Simbiote® en nivel de dosis 1 (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a $1 \text{ mg/m}^2$ , o de $1 \text{ mg/m}^2$ a $0,7 \text{ mg/m}^2$ ).
Grado $\geq 3$ toxicidades no hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote® hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con Simbiote® con una reducción del nivel de dosis uno (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a $1 \text{ mg/m}^2$ , o de $1 \text{ mg/m}^2$ a $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). Para el dolor neuropático relacionado con Simbiote® y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Simbiote® como se explica en la Tabla 1.

Para más información con respecto a melfalán y prednisona, ver el correspondiente prospecto del producto de estos medicamentos.

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

- *Tratamiento de combinación con dexametasona*

Simbiote® 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.

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 Simbiote®.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

- *Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida*

Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo



de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.

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 Simbiote®.

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 Tabla 4).

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

**Tabla 4: Posología del tratamiento con Simbiote® en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas.**

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

SIM = Simbiote®; Dx = dexametasona; T = talidomida

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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*

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

Además, cuando Simbiote® se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos productos de acuerdo con las recomendaciones del Prospecto de cada 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 (SIMR-CAP)*

Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 Simbiote®, aunque en pacientes con una

primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de Simbiote®. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de Simbiote® de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m<sup>2</sup> y doxorubicina a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>.

Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de Simbiote®.

- *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  $\geq 100.000$  células/ $\mu$ L y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser  $\geq 1.500$  células/ $\mu$ L.
- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 75.000$  células/ $\mu$ L en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico.
- Hemoglobina  $\geq 8$  g/dL.
- Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial

El tratamiento con Simbiote® se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado  $\geq 3$  relacionada con Simbiote® o de toxicidad hematológica de Grado  $\geq 3$ . Para ajustes de dosis, ver la Tabla 5 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.

**Tabla 5: Ajuste 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
<p>Toxicidad Hematológica</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia con fiebre Grado <math>\geq 3</math>, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas <math>&lt; 10.000</math> células/<math>\mu</math>L.</li> </ul>	<p>El tratamiento con Simbiote® se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC <math>\geq 750</math> células/<math>\mu</math>L</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Y recuento de plaquetas <math>\geq 25.000</math> células/<math>\mu</math>L.</li> <li>• Si, después de haber interrumpido Simbiote®, la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender Simbiote®.</li> <li>• Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC <math>\geq 750</math> células/<math>\mu</math>L y un recuento de plaquetas <math>\geq 25.000</math> células/<math>\mu</math>L se puede iniciar de nuevo Simbiote® con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m<sup>2</sup> a 1 mg/m<sup>2</sup>, o de 1 mg/m<sup>2</sup> a 0,7 mg/m<sup>2</sup>).</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo) de Simbiote® el recuento de plaquetas</li> </ul>	<p>Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote®.</p>

es < 25.000 células/ $\mu$ L o ANC < 750 células/ $\mu$ L.	
Toxicidades no hematológicas de Grado $\geq$ 3 consideradas relacionadas con Simbiote®.	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote® hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo Simbiote® con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m <sup>2</sup> a 1 mg/m <sup>2</sup> , o de 1 mg/m <sup>2</sup> a 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica relacionados con Simbiote®, mantenga y/o modifique Simbiote® como se explica en la Tabla 1.

Además, cuando Simbiote® 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 al correspondiente Prospecto del Producto.

#### *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 células madre hematopoyéticas.

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  $\geq$  75 años de edad, respectivamente. En pacientes  $\geq$  75 años, ambos regímenes, Bortezomib R-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 Simbiote® con una dosis reducida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m<sup>2</sup> o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m<sup>2</sup> en función de la tolerabilidad del paciente.

**Tabla 6: Modificación de la dosis de inicio recomendada para Simbiote® en pacientes con insuficiencia hepática.**

Grado de insuficiencia hepática*	Concentración de bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	$\leq$ 1,0 x LSN	> LSN	Ninguna
	> 1,0 -1,5 x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5 - 3 x LSN	Cualquiera	Reducir Simbiote® a 0,7 mg/m <sup>2</sup> en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m <sup>2</sup> o reducir más la dosis a 0,5 mg/m <sup>2</sup> en los siguientes ciclos en función de la
Grave	> 3 x LSN	Cualquiera	

			tolerabilidad del paciente.
--	--	--	-----------------------------

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámica oxaloacética 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 m<sup>2</sup>), 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 m<sup>2</sup>). Se debe administrar Simbiote® después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib.

#### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de Simbiote® no ha sido establecida en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### **Reconstitución/ preparación para su administración**

Reconstituir sólo con cloruro de sodio al 0,9%, utilizando una técnica aséptica. El producto reconstituido obtenido debe ser una solución clara levemente amarillenta.

Diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9% se utilizan para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración.

La concentración de la solución de Simbiote® reconstituida para la administración subcutánea (2,5 mg/mL) es mayor que la concentración de la solución reconstituida de Simbiote® para la administración intravenosa (1 mg/mL). Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.

Para cada vial de 3,5 mg de Simbiote® reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9% (Tabla 7):

**Tabla 7: Volumen de reconstitución y concentración final.**

Vía de Administración	Bortezomib (mg/ vial)	Diluyente (Solución al 0,9% de cloruro de sodio)	Concentración Final de Bortezomib en la solución reconstituida
Intravenosa	3,5 mg	3,5 mL	1 mg/mL
Subcutánea	3,5 mg	1,4 mL	2,5 mg/mL

La dosis debe ser individualizada para evitar la sobredosificación. Después de la determinación del área de superficie corporal del paciente (ASC) en metros cuadrados, utilizar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (mL) de Simbiote® reconstituida a ser administrado:

- Administración Intravenosa (concentración de Bortezomib 1 mg/mL):

$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/ mL}} = \text{Volumen total a ser administrado}$$

- Administración Subcutánea (concentración de Bortezomib 2,5 mg/mL):

$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/ mL}} = \text{Volumen total a ser administrado}$$

La solución reconstituida debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Si se observa cualquier decoloración o partícula, el producto reconstituido no debe utilizarse.

**- Descarte**

Simbiote® 3,5 mg es para uso en dosis única. Cualquier sobrante debe ser descartado siguiendo los procedimientos de descarte aprobados.

**- Estabilidad**

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de la preparación. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, su uso almacenamiento y condiciones de uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, la solución reconstituida es estable durante 8 horas a temperatura menor a 30 °C almacenada en su vial original, con un tiempo total de almacenamiento para el medicamento reconstituido no superior a 8 horas antes de la administración.

Simbiote® es para un solo uso. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse en conformidad con los requisitos locales.

Simbiote® se debe administrar únicamente por vía intravenosa.

La solución reconstituida 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 Simbiote®.

Cuando Simbiote® se administra en combinación con otros medicamentos, consultar el Prospecto del Producto de estos medicamentos para sus instrucciones de administración.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad al principio activo, al boro o a alguno de los excipientes.

Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando Simbiote® se administre en combinación con otros medicamentos, el Prospecto del Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

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

Administración intratecal

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Simbiote®. Simbiote® se debe administrar únicamente por vía intravenosa o subcutánea. Simbiote® 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 Simbiote®. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios publicados 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 (VcR-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

Simbiote® 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/microlitro (µL), el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento ≤ 25.000/microlitro (µL) durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/microlitro (µL); en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/microlitro (µL), sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de ≤ 25.000 /µL durante el estudio.

En pacientes con LCM (estudio publicado), hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con Bortezomib (VcR-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 VcR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (VcR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; RCHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo VcR-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 deberían ser supervisados antes de cada administración de Bortezomib. El tratamiento con Bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/microlitro (µL) o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es ≤ 30.000/microlitro (µL). 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 deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado. En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. En el otro estudio publicado, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo VcR-CAP y al 61% de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

#### Reactivación del virus herpes zóster

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

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, la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo VcR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP.

#### Reactivación e infección del virus de hepatitis B (VHB)

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

Consultar el prospecto 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 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 Simbiote® si se diagnostica LMP.

#### Neuropatía periférica

El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia 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 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 o la pauta de Simbiote®. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben Simbiote® 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.

#### Hipotensión

El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía 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 Simbiote®.

#### Insuficiencia cardíaca

Durante el tratamiento con Bortezomib se ha comunicado 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 publicados hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT, la causalidad no ha sido establecida.

#### Trastornos pulmonares

Se han comunicado 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. 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 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 Simbiote®.

En un ensayo clínico publicado, a dos pacientes se les administró mediante perfusión continua dosis altas de citarabina (2 gramos/m<sup>2</sup> 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 gramos/m<sup>2</sup> 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.

#### 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 Simbiote® a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades.

#### Acontecimientos hepáticos

En pacientes que reciben Simbiote® y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos



comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

#### Síndrome de lisis tumoral

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

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

#### Medicamentos concomitantes

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

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

#### Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con Bortezomib.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), se observó un incremento medio de la AUC para Bortezomib del 35% (CI90% [1,032 a 1,772]) basado en datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre Bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, ritonavir).

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

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

En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), de dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de Bortezomib basado en datos de 7 pacientes.

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

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación

antidiabética oral, tratados con Simbiote<sup>®</sup>, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Anticoncepción en hombres y mujeres

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

#### Embarazo

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

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

Simbiote<sup>®</sup> no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con Simbiote<sup>®</sup>.

Si se decide usar Simbiote<sup>®</sup> 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 teratogénos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban Simbiote<sup>®</sup> en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. Consultar el Prospecto del Producto de la 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 Simbiote<sup>®</sup>.

#### 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. Simbiote<sup>®</sup> 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 y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

### **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 en la Tabla 8, 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/m<sup>2</sup> e incluidos en la Tabla 8. En total, Simbiote® fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes.

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

Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

**Tabla 8: Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Simbiote® 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 virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, 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, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Microangiopatía trombótica (incluye púrpura trombocitopénica) #, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema#, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endócrinos	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*, Hiperpotasemia*, 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 vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
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, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco frecuentes	Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible#, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía, Síndrome de Guillain-Barré#, Polineuropatía desmielinizante#
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Chalazión#, Blefaritis#, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica#, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*

	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco#, Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula 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 perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar#, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, 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
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, Íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica#, Inflamación 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, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlceras y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd- Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofilica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson# , Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito# , Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

\* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

# Reacción adversa postcomercialización

### Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad publicado de Bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m<sup>2</sup> en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (VcR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [RCHOP] 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 (VcR-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 Simbiote®. 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 9 se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia  $\geq 1\%$ , incidencia similar o superior en el brazo VcR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo VcR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo VcR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con Simbiote® 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.

**Tabla 9: Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con VcR-CAP (Bortezomib+Rituximab+Ciclofosfamida+Doxorubicina+Prednisona).**

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
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*, Herpes simple*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, Infección*, Bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía*, Neuropatía periférica sensitivomotora, Mareo*, Disgeusia*, Neuropatía autónoma
	Poco	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo



	frecuentes	
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Tos*, Hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estomatitis*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Adelgazamiento, Aumento de peso

\* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

**Tabla 10: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica.**

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VAD (N = 239)	VcDx (N = 239)	TDx (N = 126)	SbTDx (N = 130)
Incidencia de NP (%)				
Todos los grados de NP	3	15	12	45
≥ Grado 2 NP	1	10	2	31
≥ Grado 3 NP	< 1	5	0	5
Interrupción por NP (%)	< 1	2	1	5

VAD = vincristina, adriamicina, dexametasona; VcDx = Bortezomib, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; VcTDx = Bortezomib, talidomida, 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 un estudio publicado 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 11: Incidencia de neuropatía periférica en el estudio publicado por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica.**

	VcR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Incidencia de NP (%)		
Todos los grados de NP	30	29
≥ Grado 2 NP	18	9
≥ Grado 3 NP	8	4
Interrupción por NP (%)	2	< 1

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

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

#### *Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto*

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

#### *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 Simbiote®, 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.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación ANMAT.

**“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”**

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

Conservar entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

#### Estabilidad de la Solución Reconstituida

La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente luego de su reconstitución. La estabilidad química y física de la solución reconstituida, conservada en el vial original es de 8 horas almacenada a temperatura entre 15°C y 25 °C.

#### **PRESENTACIONES:**

Simbiote® se presenta en frascos ampolla. Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib (activo) y manitol.

Cada estuche contiene 1 unidad de Simbiote® acompañada de un prospecto aprobado.

#### **SOBREDOSIS:**

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. Para estudios preclínicos farmacológicos de seguridad cardiovascular, ver sección 5.3.

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 / 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

**PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.501

ELABORADO EN:

Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Farmacéutica Alejandra I. Fernandes M.N. N° 12.674.

Fecha de última revisión: xx/xxxx





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-51038418- IMA - Prospectos - Certificado N58.501.

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.12 07:31:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.12 07:31:38 -03:00

## **PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

### **SIMBIOTE® BORTEZOMIB 3,5 MG POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE**

Venta bajo receta archivada  
Uso intravenoso o subcutáneo.

Industria Argentina

**Lea todo este prospecto atentamente antes de utilizar 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.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

**Que contiene este prospecto:**

1. QUÉ ES SIMBIOTE® Y PARA QUÉ ES UTILIZADO.
2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE UTILIZAR SIMBIOTE®.
3. CÓMO UTILIZAR SIMBIOTE®.
4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS.
5. CÓMO CONSERVAR SIMBIOTE®.
6. CONTENIDO DEL EMPAQUE Y OTRA INFORMACIÓN.

#### **1. QUÉ ES SIMBIOTE® Y PARA QUÉ ES UTILIZADA**

Simbiote® contiene el principio activo 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.

Simbiote® 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.
- 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).

Simbiote® 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 UTILIZAR SIMBIOTE®

No use Simbiote®:

- Si es alérgico a Bortezomib, al boro o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene ciertos problemas de pulmón o de corazón graves.

### Advertencias y precauciones

Informe a su médico si presenta lo siguiente:

- Número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Problemas de hemorragia y/o bajo número de plaquetas en sangre.
- Diarrea, estreñimiento, 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 de síndrome de lisis tumoral, como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión y dificultad para respirar.
- 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 Simbiote® 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 Simbiote®:

- Si cree que tiene en la actualidad o ha tenido en el pasado infección de 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 Simbiote®, debe leer los prospectos de todos los medicamentos que tiene que tomar en combinación con Simbiote® para consultar la información relacionada con estos medicamentos.

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**

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

### **Uso de Simbiote® 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 Simbiote® si está embarazada a no ser que sea claramente necesario.

Tanto los hombres como las mujeres que usan Simbiote® 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 Simbiote®. 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 Simbiote® 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**

Simbiote® 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 UTILIZAR SIMBIOTE®**

Su médico le indicará la dosis de Simbiote® de acuerdo con su talla y su peso (superficie corporal).

La dosis de inicio habitual de Simbiote® es de 1,3 mg/m<sup>2</sup> 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 en progresión*

Cuando Simbiote® se administra solo, recibirá 4 dosis de Simbiote® por vía intravenosa 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 Simbiote® junto con los medicamentos doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona.

Cuando Simbiote® se administra junto con doxorubicina liposomal pegilada, recibirá Simbiote® por vía intravenosa en un ciclo de tratamiento de 21 días y doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m<sup>2</sup> se administra el día 4 del ciclo de tratamiento de Simbiote® de 21 días, mediante una perfusión intravenosa después de la inyección de Simbiote®.

Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

Cuando Simbiote® se administra junto con dexametasona, recibirá Simbiote® por vía intravenosa 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 Simbiote® de 21 días.

Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

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

Melfalán (9 mg/m<sup>2</sup>) y prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) 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 Simbiote® por vía intravenosa junto con los medicamentos dexametasona, o dexametasona y talidomida, como tratamiento de inducción.

Cuando Simbiote® se administra junto con dexametasona, recibirá Simbiote® por vía intravenosa 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 Simbiote® de 21 días. Recibirá 4 ciclos (12 semanas).

Cuando Simbiote® 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 Simbiote® 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 15-28 y desde el segundo ciclo y posteriores se puede aumentar aún más a 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 Simbiote® por vía intravenosa junto con los medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. Simbiote® se

administra por vía intravenosa 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).

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

-Rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>, ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m<sup>2</sup> y doxorubicina a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup>.

-Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 2, 3, 4 y 5 del ciclo de tratamiento de Simbiote®.

### **Cómo se administra Simbiote®**

Este medicamento debe usarse únicamente por vía intravenosa. Se le administrará Simbiote® por un profesional sanitario experto en el uso de medicamentos citotóxicos.

El polvo de Simbiote® se tiene que disolver antes de la administración. Se hará por un profesional sanitario. Luego, la solución reconstituida se inyecta en una vena rápidamente en un tiempo de 3 a 5 segundos.

### **Si recibe más Simbiote® 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. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS**

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.

Si se le administra Simbiote® para mieloma múltiple o linfoma de células del manto, 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 Simbiote® 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 Simbiote®, 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 (moretones), o de hemorragia sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de 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 Simbiote® 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.
- 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 cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca.
- 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.
- Deposiciones 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 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, quiste en el párpado (chalazión), párpados enrojecidos e hinchados, 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.
- Moretones, caídas y heridas.
- 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.
- Inflamación de los nervios grave, que puede causar parálisis y dificultad respiratoria (síndrome de Guillain-Barré).
- 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).
- 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.
- Palidez de la piel.
- Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre.
- Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica).
- 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 Simbiote® 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 anormal del pelo.
- Agotamiento, sensación de debilidad.
- Fiebre.

**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 anormal, 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.
- 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.
- Alteración del funcionamiento del hígado.
- Picor de piel.
- Enrojecimiento de la piel.
- Erupción.
- Espasmos musculares.
- 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).

#### **Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)**

- Quiste en el párpado (chalazión), párpados enrojecidos e hinchados.
- Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica).
- Inflamación de los nervios grave, que puede causar parálisis y dificultad respiratoria (síndrome de Guillain-Barré).

#### **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. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de Farmacovigilancia.

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

**“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”**

#### **5. CONSERVACIÓN DE SIMBIOTE®**

Conservar entre 15 °C y 30 °C, en su estuche original.

##### Estabilidad de la Solución Reconstituida

La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente luego de su reconstitución. La estabilidad química y física de la solución reconstituida, conservada en el vial original es de 8 horas almacenada a temperatura entre 15 °C y 25 °C.

Simbiote® es para un solo uso. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse en conformidad con los requisitos locales.

## **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

Cada estuche de Simbiote® contiene un frasco ampolla y un prospecto.

Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib (activo) y manitol.

**PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO.**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**“ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA”.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.501.

ELABORADO EN:

Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Dirección Técnica: Farmacéutica Alejandra I. Fernandes M.N. N° 12.674.

Fecha de última revisión: xx/xxxx.



FERNANDES Alejandra Isabel  
CUIL 27225186435



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-51038418- IMA -inf pacientes - Certificado N58.501

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.12 07:31:52 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2023.10.12 07:31:53 -03:00