



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Disposición

Número:

Referencia: EX-2023-78263040-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2023-78263040-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA BAGO S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MIASOMA / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,5 mg; aprobado por Certificado N° 58.220.

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, ha 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;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma BIOPROFARMA BAGO S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MIASOMA / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,5 mg; los nuevos rótulos obrantes en los documentos: IF-2024-44315254-APN-DERM#ANMAT – IF-2024-44315113-APN-DERM#ANMAT; el nuevo prospecto obrante en el documento: IF-2024-44314982-APN-DERM#ANMAT; y el nuevo información para el paciente obrante en el documento: IF-2024-44315427-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.220 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3°.- Regístrese, notifíquese al interesado de la presente disposición, conjuntamente con los rótulos, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-78263040-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ae

PROYECTO DE ESTUCHE

MIASOMA®
BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para inyectable
Vía de administración: SC/IV

Industria Argentina
Venta Bajo Receta Archivada

1 frasco ampolla.

Composición: Cada frasco ampolla contiene Bortezomib 3,5 mg.
Excipientes: Manitol.

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

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

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

EMAMS.
Certificado N°: 58220

Dirección Técnica: Pablo G. Contino, Farmacéutico.

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.
Terrada 1270, C1416ARD, CABA, Argentina



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-78263040- BIOPROFARMA - Rotulo estuche - Certificado N58.220

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:33 -03:00

PROYECTO DE ETIQUETA

MIASOMA®
BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para inyectable
SC/IV

Conservar entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz.

EMAMS.

Certificado N°: 58220

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Bioprofarma Bagó S.A. Terrada 1270, C1416ARD, CABA – Argentina

Lote:

Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-78263040- BIOPROFARMA - Rotulo etiqueta- Certificado N58.220

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:22 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:23 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

MIASOMA®
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: IV / SC

Industria Argentina
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib..... 3,5 mg
Manitol..... 35,0 mg

ACCION TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.
Código ATC: L01XG01.

INDICACIONES

MIASOMA® está indicado:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad de la quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamíferos. El proteosoma 26S es un complejo proteico que degrada a las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina- proteosoma tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo de esta forma, la homeostasis dentro de las células. La inhibición del proteosoma 26S previene la proteólisis que puede afectar múltiples cascadas de señalizaciones dentro de la célula. Esta disrupción de la homeostasis normal lleva a la muerte celular.

Bortezomib es muy selectivo para el proteosoma. En concentraciones de 10 micromolar (μM), no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1.500 veces superior a la que muestra por la siguiente enzima preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado *in vitro*, y se ha demostrado que bortezomib se disocia del proteosoma con una $t_{1/2}$ 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- κ B). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF- κ B es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la génesis del tumor, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. En el mieloma, bortezomib altera la capacidad de las células mielomatosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea.

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

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

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2 a 11 pacientes con MM y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 ml/min, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112

ng/ml, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1,0 mg/m² y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m².

Después de un bolo intravenoso (IV) o una inyección subcutánea (SC) de una dosis de 1,3 mg/m² en pacientes con MM (n = 14 en el grupo de tratamiento IV, n = 17 en el grupo de tratamiento SC), la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUC_{last}) fue equivalente en las administraciones IV y SC. La concentración máxima (C_{máx}) tras la administración SC (20,4 ng/ml) fue más baja que la IV (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUC_{last} fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% - 122,80%.

Distribución

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

Metabolismo

Ensayos *in vitro* con microsomas de hígado humano e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano, indican que bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2. La principal vía metabólica es la deboronación para formar dos metabolitos deboronados que posteriormente sufren hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos deboronados de bortezomib son inactivos como inhibidores del proteosoma 26S.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Edad

La farmacocinética de bortezomib se caracterizó siguiendo la administración en bolo IV dos veces a la semana de dosis de 1,3 mg/m² a

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

Deterioro hepático

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

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

Deterioro renal

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

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Guías generales

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

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

Monoterapia

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

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

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

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica

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

Modificación de la posología* de MIASOMA® en caso de neuropatía relacionada con bortezomib.

Severidad de la neuropatía periférica	Modificación de la posología
Grado 1 (sin síntomas; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de funciones	Sin modificación.
Grado 1 con dolor o grado 2 (síntomas moderados; limitación de la actividad diaria instrumental **)	Disminuir MIASOMA® a 1 mg/m ² . O modificar la pauta de tratamiento de MIASOMA® a 1,3 mg/m ² una vez a la semana.
Grado 2 con dolor o grado 3 (síntomas	Postergar la terapia con MIASOMA®

severos, limitación en las actividades diarias de cuidado personal ***)	hasta que la toxicidad se resuelva. Luego reiniciar MIASOMA® con una dosis de 0,7 mg/m ² una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias con riesgo de vida, indicación de intervención médica urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Discontinuar MIASOMA® .

*Basado en las modificaciones de posología realizadas en estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. Grados de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE v 4.0).

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

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

Tratamiento de combinación con doxorrubicina liposomal pegilada

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

Doxorrubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con **MIASOMA®**, en una perfusión IV de 1 hora, después de la inyección de **MIASOMA®**.

Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.

Combinación con dexametasona

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

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

Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar

recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

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

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

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

Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona

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

Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de **MIASOMA®**.

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

Posología recomendada para MIASOMA® en combinación con melfalán y prednisona						
MIASOMA® 2 veces por semana (ciclos 1 – 4)						
Semana	1	2	3	4	5	6
MIASOMA® 1,3 mg/m ²	Día 1 y 4	Día 8 y 11	Descanso	Día 22 y 25	Día 29 y 32	Descanso
Melfalán 9 mg/m ² Prednisona 60 mg/m ²	Día 1, 2, 3 y 4	----	Descanso	----	----	Descanso
MIASOMA® una vez por semana (ciclos 5 – 9)						
Semana	1	2	3	4	5	6
MIASOMA® 1,3 mg/m ²	Día 1	Día 8	Descanso	Día 22	Día 29	Descanso
Melfalán 9 mg/m ² Prednisona 60 mg/m ²	Día 1,2,3 y 4	----	Descanso	----	----	Descanso

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 70.000/\text{mm}^3$ y el recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1.000/\text{mm}^3$.
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

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

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica durante un ciclo: -Si se observa neutropenia prolongada grado 4, o trombocitopenia, o trombocitopenia con sangrado	Considerar una disminución de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
-Si el recuento de plaquetas es \leq a $30.000/\text{mm}^3$ o el RAN es \leq a $750 \text{ mg}/\text{mm}^3$, en aplicación diaria de MIASOMA® , salvo el primer día.	Se debe interrumpir el tratamiento con MIASOMA® .
-Si varias dosis de MIASOMA® fueron retrasadas debido a toxicidad (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Disminuir la dosis de MIASOMA® en un nivel de una dosis (de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ o de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$)
Toxicidad no hematológica grado 3 o mayor.	Retrasar la dosis de MIASOMA® hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto (grado 1 o valores basales). Luego se debe reiniciar la dosis de MIASOMA® disminuyendo un nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ o de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$). Para el dolor neuropático relacionado al bortezomib y/o neuropatía periférica, mantenga o modifique la dosis de MIASOMA® como se sugiere en la tabla "Modificación de la posología de MIASOMA® en caso de neuropatía relacionada con bortezomib".

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

Tratamiento de combinación con dexametasona

MIASOMA® 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable se administra por vía IV o SC, a la dosis recomendada de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 **MIASOMA®**.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de **MIASOMA®**.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

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

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de **MIASOMA®**.

Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2.

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

Posología del tratamiento con MIASOMA® en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos					
MIASOMA® DEXAMETASONA	Ciclos 1 a 4				
	Semana	1	2	3	
	MIASOMA® 1,3 mg/m ²	Día 1 y 4	Día 8 y 11	Descanso	
	Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3 y 4	Día 8, 9, 10 y 11	---	
MIASOMA® DEXAMETASONA TALIDOMIDA	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	MIASOMA 1,3 mg/m ²	Día 1 y 4	Día 8 y 11	Descanso	Descanso
	Talidomida 50 mg	Diario	Diario	----	----
	Talidomida 100 mg ^a	---	---	Diario	Diario
	Dexametasona 40 mg	Días 1, 2,3 y 4	Días 8, 9, 10 y 11	---	---
	Ciclo 2 a 4^b				
MIASOMA 1,3 mg/m ²	Día 1 y 4	Día 8 y 11	Descanso	Descanso	

	Talidomida 200 mg ^a	Diario	Diario	Diario	Diario
	Dexametasona 40 mg	Días 1, 2,3 y 4	Días 8, 9, 10 y 11	---	---

^a La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.

^b En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento.

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

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

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

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

Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona

MIASOMA® 3,5 mg polvo liofilizado para inyectable se administra por vía IV o SC, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de **MIASOMA®**, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de **MIASOMA®**. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **MIASOMA®**.

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión IV en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de **MIASOMA®** de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m².

Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m² en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de **MIASOMA®**.

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 100.000/\text{mm}^3$ y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser $\geq 1.500/\text{mm}^3$

- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 75.000/\text{mm}^3$ en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g/dl
- Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

El tratamiento con **MIASOMA®** se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de grado ≥ 3 relacionada con **MIASOMA®** o de toxicidad hematológica de grado ≥ 3 . De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración. Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

Ajuste de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados	
Toxicidad	Modificación de dosis o retraso en la aplicación
Toxicidad hematológica	
- Neutropenia con fiebre grado ≥ 3 , neutropenia de mas de 7 dias de duracion de grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 celulas/ mm^3	El tratamiento con MIASOMA® se debe interrumpir hasta dos semanas hasta que el paciente tenga un RAN ≥ 750 células/ mm^3 y un recuento de plaquetas $\geq 25.000/\text{mm}^3$. - Si después de haber interrumpido MIASOMA® , la toxicidad no se resuelve, como se define párrafos arriba, se debe suspender MIASOMA® . - Si la toxicidad se resuelve (RAN ≥ 750 células/ mm^3 y el recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/ mm^3) se puede iniciar de nuevo MIASOMA® con una disminución de un nivel de dosis (1,3mg/ m^2 a 1 mg/ m^2 o de 1 mg/ m^2 a 0,7 mg/ m^2)
- Si en un día de administración de dosis (otra día diferente al día 1 de cada ciclo), de MIASOMA® , el recuento de plaquetas es <25.000 células/ mm^3 o RAN < 750 células/ mm^3 .	Se debe interrumpir el tratamiento con MIASOMA® .
Toxicidad no hematológica grado 3 o mayor, consideradas relacionadas al bortezomib.	Se debe interrumpir el tratamiento con MIASOMA® hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a grado 2 o mejor. Después, se puede reiniciar el

	<p>tratamiento con MIASOMA® con una disminución de un nivel en la dosis (de 1,3 mg/m² a 1 mg/m² o de 1 mg/m² a 0,7 mg/m²). Para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica relacionado con MIASOMA®, mantenga y/o modifique MIASOMA® como se explica en la Tabla Modificación de la posología de MIASOMA® en caso de neuropatía relacionada con bortezomib.</p>
--	--

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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

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

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

Insuficiencia hepática

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

Modificación de la dosis de inicio recomendada para MIASOMA® en pacientes con insuficiencia hepática			
Grado de insuficiencia hepática*	Valores de bilirrubina	Valores de ASAT	Modificación de la dosis de inicio
Leve	$\leq 1,0 \times \text{LSN}$	$> \text{LSN}$	Ninguna

	> 1,0x - 1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	> 1,5x - 3x LSN	Cualquiera	Disminuir la dosis de MIASOMA® a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Se debe considerar un aumento de la dosis a 1 mg/m ² o una disminución a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos teniendo en cuenta la tolerancia del paciente.
Severo	> 3x LSN	Cualquiera	

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

LSN: Límite Superior de la Normalidad

Insuficiencia renal

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

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

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

Inyección intravenosa

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

Inyección subcutánea

La solución reconstituida de **MIASOMA®** 3,5 mg se administra por vía subcutánea en los muslos (derecho o izquierdo) o en el abdomen (lado derecho o izquierdo). La solución se debe inyectar por vía subcutánea, en un ángulo de 45-90°. Se debe rotar entre los lugares de administración con cada inyección.

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

Instrucciones para la reconstitución

MIASOMA® debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

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

Inyección intravenosa

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

Después de la reconstitución, cada ml de la solución contiene 1 mg de bortezomib. La solución reconstituida es transparente e incolora, y su pH final oscila entre 4 y 7.

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

Inyección subcutánea

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

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

CONTRAINDICACIONES

MIASOMA® está contraindicado en pacientes con:

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Administración intratecal

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

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con bortezomib. Se han notificado casos de 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 con pacientes con MM en recaída tratados con bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos (nadir) se alcanzaron en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial $< 75.000/\text{mm}^3$, el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento $\leq 25.000/\text{mm}^3$ durante el estudio, incluyendo 14% $< 10.000/\text{mm}^3$; en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial $> 75.000/\text{mm}^3$, sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de $\leq 25.000/\text{mm}^3$ durante el estudio. En pacientes con LCM, hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con bortezomib comparado con el grupo no tratado con esta droga (R-CHOP). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo de bortezomib y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (bortezomib: 4 pacientes

[1,7%]; R-CHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo de bortezomib, el 22,5% de los pacientes recibieron 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 $< 25.000/\text{mm}^3$ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\text{mm}^3$.

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

Los recuentos sanguíneos completos con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con **MIASOMA®**. Se debe considerar la 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 un ensayo clínico, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo de bortezomib y al 61% de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster

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

En un estudio Fase III en pacientes con MM vírgenes de tratamiento, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con bortezomib + melfalán + prednisona comparado con los que recibieron terapia con melfalán + prednisona (14 % versus 4 % respectivamente).

En pacientes con LCM, la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo de bortezomib y del 1,2% en el brazo R-CHOP.

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)

Cuando rituximab se usa en combinación con bortezomib, antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar

estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

Neuropatía periférica

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

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

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

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía

emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

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

Convulsiones

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

Hipotensión

El tratamiento con bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con bortezomib (por vía IV), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con bortezomib o bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se reportó esta patología en pacientes que recibieron bortezomib. El SEPR es un desorden neurológico infrecuente y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargia, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. Para confirmar el diagnóstico se utiliza la

resonancia magnética nuclear del cerebro. Se debe discontinuar el **MIASOMA®** en pacientes con SEPR.

Insuficiencia cardiaca

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

Exploraciones complementarias del electrocardiograma

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

Toxicidad pulmonar

Se reportaron en pacientes tratados con bortezomib casos de síndrome de distrés respiratorio del adulto y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como por ejemplo: neumonitis, neumonía intersticial e infiltrado pulmonar. Algunos de estos eventos fueron fatales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento. En el caso de síntomas nuevos o que se agraven los existentes, un diagnóstico precoz debería ser realizado y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con bortezomib.

En ensayos clínicos, dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2 g/m² por día), daunorrubicina en infusión continua y bortezomib para el tratamiento de leucemia mielocítica aguda en recaída fallecieron por distres respiratorio del adulto. No se recomienda la administración conjunta con altas dosis de citarabina (2 g/m² por día), en infusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Acontecimientos hepáticos

Se han reportado episodios de falla hepática aguda en pacientes que recibieron múltiples medicaciones en forma concomitante y con serias condiciones médicas. Otras reacciones hepáticas reportadas fueron: aumento de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y hepatitis. Se debe interrumpir la terapia con **MIASOMA®** para evaluar la reversibilidad.

Síndrome de lisis tumoral

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

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

Medicamentos concomitantes

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

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

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

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

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

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

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

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

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

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía IV) de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de bortezomib del 45% basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.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 IV), de dexametasona, un inductor más débil de CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib basado en datos de 7 pacientes.

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

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

Datos preclínicos de seguridad

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

Estudios de toxicidad desarrollados en ratas y conejos, demuestran letalidad embriofetal en dosis maternas tóxicas, pero sin toxicidad embriofetal directa con dosis inferiores a las tóxicas para la madre. No se han realizado estudios de fertilidad, pero en los estudios de toxicidad general se estudiaron los tejidos reproductivos. En el estudio de 6 meses sobre ratas, se observaron efectos degenerativos tanto en los testículos, como en los ovarios. Por lo tanto, es probable que bortezomib tenga un efecto potencial en la fertilidad masculina o femenina. No se han llevado a cabo estudios de desarrollo peri y posnatal.

En los estudios de toxicidad generales con ciclos múltiples realizados en ratas y monos, los órganos más sensibles fueron el aparato digestivo, en el que se observaron vómitos, diarrea o ambos; los tejidos hematopoyético y linfático, con citopenias en sangre periférica, atrofia del tejido linfático e hipocelularidad hematopoyética de la médula ósea; neuropatía periférica (observada en monos, ratones y perros) de los axones nerviosos sensitivos; y cambios renales leves. Tras la interrupción del tratamiento, todos estos órganos diana presentaron recuperación parcial o total.

En base a los estudios en animales, el paso de bortezomib a través de la barrera hematoencefálica parece ser limitada, y si la hubiera, la importancia en humanos es desconocida.

Estudios farmacológicos de seguridad cardiovascular en monos y perros, muestran que dosis intravenosas aproximadamente dos a tres veces la dosis clínica recomendada en mg/m², se asocian con aumentos del ritmo cardiaco, disminuciones en contractibilidad, hipotensión y muerte. En los perros, la disminución de contractibilidad cardiaca y la hipotensión respondieron a la intervención aguda con agentes inotrópicos positivos o agentes hipertensores. Además, en estudios en perros, se observó un aumento leve en el intervalo QT corregido.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

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

MIASOMA® no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con **MIASOMA®**.

Si se decide usar **MIASOMA®** durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratógenos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban **MIASOMA®** en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida.

Lactancia

Se desconoce si bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con **MIASOMA®**.

Fertilidad

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

Efectos en la capacidad para conducir vehículos y operar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con bortezomib fueron: insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con bortezomib fueron: náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Mieloma Múltiple

Las reacciones adversas mencionadas en la siguiente Tabla, fueron consideradas por los investigadores como al menos probable o posiblemente relacionadas con bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con bortezomib 1,3 mg/m².

A continuación se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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 enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han incluido también las reacciones adversas pos-comercialización.

Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con bortezomib en ensayos clínicos y todas las reacciones adversas poscomercialización, independientemente de la indicación[#]

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), neumonía*, herpes simple*, infección fúngica*
	Poco frecuentes	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 estafilococcus, infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), infección por el virus de Epstein-Barr, herpes genital, amigdalitis, mastoiditis, síndrome de fatiga pos viral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, leucemia plasmocítica, carcinoma de células renales, masa, micosis fungoide, neoplasia benigna*
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 (incluyendo púrpura trombocitopénica)#, trastorno sanguíneo NE, diátesis hemorrágica, infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema#, hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, amiloidosis, reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endocrinos	Poco Frecuentes	Síndrome de Cushing*, hipertiroidismo*, secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos 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 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 cardiacos	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 perirenal)*, insuficiencia circulatoria periférica*, vasculitis, hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, linfoedema, 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 <i>clostridium difficile</i>)*, 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*, úlcera y perforación gastrointestinal*, hipertrofia gingival, megacolon, secreción rectal, ampollas orofaríngeas*, dolor de labios, periodontitis, fisura anal, cambio de los hábitos intestinales, proctalgi, 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 el tejido conjuntivo	Frecuentes	Exantema*, prurito*, eritema, piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, urticaria, dermatosis neutrofílica 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 músculoesqueléticos 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 la vejiga
Trastornos del aparato reproductor y 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

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Reacción adversa postcomercialización independientemente de la indicación

Linfoma de células del manto

El perfil de seguridad de bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con esta droga, con una dosis de 1,3 mg/m², en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas

con el uso del tratamiento en combinación (la rama de bortezomib) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento es indicativo de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a bortezomib. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un $\geq 5\%$ superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar. En la siguiente tabla se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia $\geq 1\%$, incidencia similar o superior en el brazo con bortezomib y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo con bortezomib. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo bortezomib que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con bortezomib en base a datos históricos en los estudios de MM.

A continuación se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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.

Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona en un ensayo clínico		
Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico) *, herpes zóster (incluyendo diseminado y 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	Frecuentes	Hipersensibilidad*

sistema inmunológico	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y 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 de conocimiento (incluyendo síncope), encefalopatía*, neuropatía periférica sensitivo motora, mareo*, disgeusia*, neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Fibrilación cardiaca (incluyendo auricular), arritmia*, insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha) *, isquemia miocárdica, disfuncion 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 gastro intestinales	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, inflamacion gastrointestinal*, dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, trastorno oral*
	Poco	Colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium</i>)

	frecuentes	<i>difficile</i> *)
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Toxicidad hepática (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, dolor músculo esquelético*, dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, fatiga, astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), escalofríos, reacción en el sitio de inyección*, malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, análisis de proteínas anormal*, adelgazamiento, aumento de peso

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus Herpes zóster

Mieloma múltiple

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

Linfoma de células del manto

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

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

Linfoma de células del manto

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

+ ciclofosfamida + doxorubicina + prednisona frente al 1,2% para R-CHOP).

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

Mieloma múltiple

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

Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica				
	VAD N = 239	VcDx N = 239	TDx N = 126	VcTDx N = 130
Incidencia de neuropatía periférica (%)				
Todos los grados	3	15	12	45
≥ grado 2 NP	1	10	2	31
≥ grado 3 NP	<1	5	0	5
Interrupción por NP (%)	<1	2	1	5

VAD= vincristina, adriamicina, dexametasona. VcDx= bortezomib, dexametasona. TDx= talidomina, dexametasona. VcTDx= bortezomib, talidomida, dexametasona. NP= neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva y polineuropatía.

Linfoma de células del manto

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

Incidencia de neuropatía periférica en un estudio clínico por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica		
	VcR-CAP (N= 240)	R-CHOP (N= 242)
Incidencia de NP (%)		
Todos los grados de NP	30	29
≥ grado 2 NP	18	9
≥ grado 3 NP	8	4
Interrupción por NP (%)	2	< 1

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

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

Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto

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

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

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

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

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

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

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída

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

SOBREDOSIFICACIÓN

Se comunicó en humanos resultados fatales luego de la administración de más del doble de la dosis terapéutica recomendada, que se asociaron con un comienzo agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia.

No hay ningún antídoto específico conocido para la sobredosis con bortezomib. En caso de sobredosis, deben ser supervisadas las constantes

vitales del paciente y dar un cuidado de soporte apropiado para mantener la tensión arterial (como líquidos, hipertensores y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital Dr. A. Posadas:

0800-333-0160

(011) 4654-6648 / 4658-7777

Hospital Fernandez:

(011) 4808-2655

PRESENTACIONES

Envase conteniendo un frasco ampolla.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Reténgase en el envase original, protegido de la luz.

Solución Reconstituida

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

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

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.220

Prospecto Aprobado por la ANMAT Disp. N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-78263040- BIOPROFARMA -prospectos - Certificado N58.220

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 36 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:12 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:12 -03:00

| INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MIASOMA® **BORTEZOMIB 3,5 mg**

Polvo liofilizado para inyectable

Vía de administración: intravenosa o subcutánea

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico. Guarde esta información, puede necesitar leerla nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

Este producto se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas que tengan los mismos síntomas ya que puede perjudicarles.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si este no se encuentra mencionado en este folleto, informe a su médico.

Contenido del prospecto

- 1. ¿Qué es MIASOMA® y para qué se utiliza?**
- 2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a usar MIASOMA®?**
- 3. ¿Cómo se administra MIASOMA®?**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Contenido del envase e información adicional**
- 6. Condiciones de conservación y almacenamiento de MIASOMA®**

1. ¿Qué es MIASOMA® y para que se utiliza?

MIASOMA® 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.

MIASOMA® 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).

MIASOMA® se utiliza en el tratamiento del linfoma de células del manto (un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos) en pacientes de 18 años o mayores en combinación con los medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, en pacientes cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y para aquellos pacientes que no se les considera apropiado un trasplante de células precursoras de la sangre.

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

No use MIASOMA®

- si es alérgico a bortezomib o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- 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 **MIASOMA®** 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 juntamente con **MIASOMA®**:

- ✓ sí 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.

Cuando use talidomida, se debe prestar especial atención a la realización de pruebas de embarazo y a las medidas de prevención.

Uso de MIASOMA® 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

Niños y adolescentes

MIASOMA® no debe utilizarse en niños ni adolescentes menores de 18 años porque no se sabe cómo les afectará el medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

No use **MIASOMA®** si está embarazada a no ser que sea claramente necesario.

Tanto los hombres como las mujeres que usan **MIASOMA®** 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 **MIASOMA®**. 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 **MIASOMA®** se administre en combinación con talidomida se debe seguir el programa de prevención del embarazo de la talidomida.

Conducción y uso de máquinas

Bortezomib puede causar fatiga, vértigo, síncope o visión borrosa. Por lo tanto, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas, si experimenta algunos de estos síntomas; incluso si usted no los presenta, debe todavía ser cauteloso.

3. ¿Cómo se administra MIASOMA®?

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

La dosis de inicio habitual de **MIASOMA®** es de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana.

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

Mieloma múltiple en progresión

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

También es posible que reciba **MIASOMA®** junto con los medicamentos doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona.

Cuando **MIASOMA®** se administra junto con doxorubicina liposomal pegilada, recibirá **MIASOMA®** por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² se administra el día 4 del ciclo de tratamiento de **MIASOMA®** de 21 días, mediante una perfusión intravenosa después de la inyección de **MIASOMA®**.

Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

Cuando **MIASOMA®** se administra junto con dexametasona, recibirá **MIASOMA®** por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y dexametasona 20 mg se administra por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, del ciclo de tratamiento de **MIASOMA®** 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 **MIASOMA®** 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, **MIASOMA®** se administra dos veces a la semana los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
 - En los ciclos 5 a 9, **MIASOMA®** se administra una vez a la semana los días 1, 8, 22 y 29.
- Melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) se administran vía oral durante los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo.

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

Cuando **MIASOMA®** se administra junto con dexametasona, recibirá **MIASOMA®** por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y dexametasona se administra por vía oral en dosis de 40 mg los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento con **MIASOMA®** de 21 días.

Recibirá 4 ciclos (12 semanas).

Cuando **MIASOMA®** 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 **MIASOMA®** 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 **MIASOMA®** por vía intravenosa o subcutánea junto con los medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.

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

Los siguientes medicamentos se administran mediante perfusión intravenosa en el día 1 del ciclo de tratamiento de **MIASOMA®** de 21 días: rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m².

Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m² los días 1, 2, 3, 4 y 5 del ciclo de tratamiento de **MIASOMA®**.

Cómo se administra MIASOMA®

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

El polvo de **MIASOMA®** se tiene que disolver antes de la administración. Se hará por un profesional sanitario. Luego, la solución reconstituida se inyecta en una vena o bajo la piel. La inyección en la vena se realiza rápidamente en un tiempo de 3 a 5 segundos. La inyección bajo la piel se administra en los muslos o en el abdomen.

Si recibe más MIASOMA® 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 adversos

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

Si se le administra **MIASOMA®** 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 bortezomib 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 **MIASOMA®**, 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 **MIASOMA®** 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 **MIASOMA®** 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)
- ✓ Quiste en el párpado (chalazión), párpados enrojecidos e hinchados

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

- ✓ Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica)

- ✓ Inflamación de los nervios grave, que puede causar parálisis y dificultad respiratoria (síndrome de Guillain-Barré)

5. Contenido del envase e información adicional

Composición

Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib. Excipientes: Manitol.

Presentaciones

Cada envase contiene un frasco ampolla.

6. Condiciones de conservación y almacenamiento de MIASOMA®

Consérvese a temperatura ambiente entre 15°C a 30°C.

Reténgase en el envase original, protegido de luz.

La solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente después de la preparación. Si la solución reconstituida no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación tras la reconstitución y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, la solución reconstituida es estable durante 8 horas a 25°C conservada en el frasco original, el tiempo total de conservación del medicamento reconstituido no debe superar las 8 horas antes de la administración.

MIASOMA® es exclusivamente para un solo uso.

RECORDATORIO

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

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a su médico; o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., (011) 4016-6200; farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede completar la ficha que está en la Página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

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

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

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.220

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°

BIOPROFARMA BAGÓ S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel: (54-11) 4016-6200

www.bioprofarma-bago.com.ar

farmacovigilancia@bioprofarma.com

Fecha última revisión:

Código:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2023-78263040- BIOPROFARMA - inf pacientes - Certificado N58.220

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.04.30 13:14:46 -03:00