BIOSIDUS

BROMADENE®
BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable

Vía de administración: I.V. o S.C.
Venta bajo receta archivada - Industria argentina

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico. Clasificación ATC: L01XX32.

INDICACIONES
Bortezomib está indicado como monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en progresión en pacientes que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de médula ósea.
Bortezomib está indicado como parte de la terapia combinada para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados, y que no son considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Bortezomib inyectable es un agente antineoplásico que se encuentra disponible para uso como inyección intravenosa (IV) o subcutánea (SC). El bortezomib es un ácido borónico dipeptídico modificado. El producto se presenta como un éster manitol borónico que, en forma reconstituida, consiste en el éster manitol en equilibrio con su producto de hidrólisis, el ácido borónico monomérico. La sustancia medicinal existe en su forma anhídrida cíclica como una boroxina trimétrica. El nombre químico de bortezomib, el ácido borónico monomérico, es ácido [(1R)-3-metil-1[[(2S)-1-oxo-3-fenil-2-[(pirazinilcarbonil) amino] propil] amino] butil] borónico. El peso molecular es de 384,24. La fórmula molecular es $C_{19}H_{25}BN_4O_4$. La solubilidad de bortezomib, como el ácido borónico monomérico, en agua es de 3,3-3,8 mg/ml en un rango de pH de 2 - 6,5.
Mecanismo de acción
El bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina, del proteasoma 26S en células de mamíferos. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteasoma-ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo, de esta manera, la homeostasis entre las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis, que puede afectar múltiples cascadas de señalización de la célula. Esta alteración de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos han demostrado que el bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas *in vitro*. El bortezomib causa un retraso en el desarrollo tumoral *in vitro* en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.
Farmacocinética
Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2, administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n = 12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de bortezomib (Cmáx) fueron de 57 y 102 g/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1,0 mg/m^2 y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m^2. La vida media de eliminación promedio del bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de dosis de 1.0 mg/m^2 y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/m^2. Los *clearances* corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 l/h luego de la primera dosis para las dosis de 1,0 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2, respectivamente, y oscilaron de 15 a 32IL/h luego de las dosis posteriores para las dosis de 1,0 y 1,3 mg/m^2, respectivamente.
Luego de la inyección intravenosa en bolo o subcutánea de una dosis de 1,32 mg/m^2 a pacientes con mieloma múltiple (n = 14 para vía IV, n = 17 para SC), el $AUC_{0\text{-último}}$ fue equivalente para la administración SC e IV. La Cmáx luego de la administración SC (20,4 ng/mL) fue menor que la correspondiente a la intravenosa (223 ng/mL). La media geométrica del cociente de $AUC_{0\text{-último}}$ fue de 0,99 (IC90% = 80.18% - 122.80%).
Distribución
El volumen de distribución del bortezomib medio se extendió de 498 a 1884 L/m^2 luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m^2 o 1,3 mg/m^2 a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el bortezomib se distribuye ampliamente en los tejidos periféricos. La unión del bortezomib a las proteínas del plasma humano promedió 83% en el rango de concentración de 100-1000 ng/ml.
Metabolismo
Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas recombinantes del citocromo P450 humano indican que el bortezomib es metabolizado por oxidación, principalmente mediante los citocromos P450 3A4, 2C19 y 1A2. El metabolismo de bortezomib por las enzimas CYP2D6 y 2C9 es menor. La vía metabólica principal consiste en la desboronación para la formación de dos metabolitos desboronados que luego son sometidos a hidroxilación, generando varios metabolitos. Los metabolitos desboronados por el bortezomib son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S. Los datos agrupados del plasma de ocho pacientes a los 10 minutos y a los 30 minutos luego de la dosificación indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con la droga madre.
Eliminación
No se han caracterizado las vías de eliminación del bortezomib en humanos.
Poblaciones especiales
Edad: Los análisis de los datos luego de la primera dosis del ciclo I (Día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido dosis intravenosas de 1,0 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2 mostraron que con ambas dosis las AUC y Cmáx normalizadas tienden a ser menores en pacientes más jóvenes. Los pacientes de < 65 años de edad (n = 26) tuvieron alrededor de un 25 % menos de Cmáx y AUC normalizada por las dosis medias que los de > 65 años de edad (n = 13).
Sexo: Los valores medios, normalizados, de AUC y Cmáx fueron comparables entre pacientes masculinos (n = 22) y femeninos (n = 17) luego de la primera dosis del Ciclo 1 para las dosis de 1,0 y 1,3 mg/m^2.
Raza: El efecto de la raza a la exposición del bortezomib no se puede evaluar ya que la mayoría de los pacientes eran caucásicos.
Insuficiencia hepática: El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética del bortezomib fue determinado en 51 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0,5 a 1,3 mg/m^2. El deterioro hepático leve no alteró la farmacocinética de bortezomib. En pacientes con deterioro hepático moderado a severo se observó un aumento del 60% en la AUC con las dosis normalizadas de bortezomib con relación al grupo de función hepática normal.
Insuficiencia renal: Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de deterioro renal que, de acuerdo a sus valores de *clearance* de creatinina (CrCl) se clasificaron en los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥ 60 mL/min/1,73 m^2, N = 12), Leve (CrCl = 40 - 59 mL/min/1,73 m^2, N = 10), Moderado (CrCl = 20 - 39 mL/min/1,73 m^2, N = 9), y Severo (CrCl < 20 mL/min/1,73 m^2, N = 3). Un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también fueron incluidos en el estudio (N = 8). Se administró a los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m^2 de bortezomib dos veces a la semana. La exposición de bortezomib (AUC y Cmax normalizadas por las dosis) fue comparable entre todos los grupos.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN
Monoterapia
Dosis recomendada
La dosis recomendada de BROMADENE® es 1,3 mg/m^2/dosis administrada como una inyección subcutánea o endovenosa dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21). Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, BROMADENE® puede ser administrado con el esquema estándar o con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35).
Por lo menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de BROMADENE®.
Modificación de la Dosis y Reinicio de la Terapia
La terapia con BROMADENE® deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o grado 4, excluyendo una neuropatía, tal como se describe a continuación (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Una vez que se han resuelto los síntomas de la toxicidad se puede reiniciar el tratamiento con BROMADENE® con una reducción de la dosis del 25% (1,3 mg/m^2/dosis reducida a 1,0 mg/m^2/dosis; 1,0 mg/m^2/dosis reducida a 0,7 mg/m^2/dosis). La siguiente tabla contiene la modificación de la dosis recomendada para el tratamiento de pacientes que experimentan una neuropatía sensorial periférica y/o dolor neuropático relacionado con BROMADENE® solamente luego de una cuidadosa evaluación de los riesgos/beneficios.

Tabla 1: Modificación de la dosis recomendada para una neuropatía motora o sensorial periférica y/o dolor neuropático relacionado con BROMADENE®

Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica	Modificación de la Dosis y el Régimen
Grado 1 (parestesias y/o pérdida de reflejos) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (interfiere con las funciones pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir BROMADENE® a 1,0 mg/m^2
Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria)	Suspender la terapia con BROMADENE® hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelva, reiniciar con una dosis reducida de BROMADENE® de 0,7 mg/m2, y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (Neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que tiene riesgo de vida o conduce a la parálisis)	Discontinuar BROMADENE®

Criterios para toxicidades comunes NCI1
https://www.ucdmc.ucdavis.edu/clinicaltrials/StudyTools/Documents/NCI_Toxicity_Table.pdf

Precauciones para la administración
BROMADENE® es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel. En la administración subcutánea, los sitios de cada inyección (muslos o abdomen) deben rotarse. Las inyecciones nuevas deben aplicarse al menos a 4 cm de aplicaciones previas y nunca en áreas donde la piel parezca inflamada, eritematosa, indurada, o sobre hematomas.
Si ocurren reacciones locales luego de la administración subcutánea de BROMADENE®, se deberá aplicar una solución menos concentrada. Alternativamente, podrá considerarse el uso intravenoso.
Reconstitución / Preparación para su Administración Intravenosa o Subcutánea.
BROMADENE® es un medicamento para uso intravenoso o subcutáneo solamente. No debe ser administrado por ninguna otra vía.
A cada vía de administración le corresponde una concentración del producto reconstituido diferente, por lo tanto, debe tenerse precaución al momento de calcular el volumen a ser administrado.
Para la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2, BROMADENE® debe administrarse por vía intravenosa en una concentración de 1mg/mL, o por vía subcutánea en 2,5mg/mL.
Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse solamente con solución salina normal Cloruro de Sodio Inyectable, (0,9%), USP. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.
Por cada vial de 3,5mg de BROMADENE®, reconstituya con el volumen de solución de cloruro de sodio 0,9% correspondiente a cada vía de administración, de acuerdo a la siguiente tabla (Tabla 2).

Tabla 2. Volúmenes de reconstitución y concentración de bortezomib para la administración IV o SC.

Vía de administración	Diluyente (solución de cloruro de sodio 0,9%)	Concentración final de bortezomib (mg/mL)
Intravenosa (IV)	3,5 mL	1 mg/mL
Subcutánea (SC)	1,4 mL	2,5 mg/mL

La dosis debe individualizarse para prevenir una sobredosis. Para ello, determine el área de superficie corporal (ASC) del paciente en metros cuadrados, y utilice las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (en mL) de BROMADENE® reconstituido que debe administrar:
Para uso IV (concentración = 1mg/mL):
Dosis de BROMADENE® (mg/m^2) x ASC) / (1 mg/mL) = Volumen total (mL) de BROMADENE®
Para uso SC (concentración = 2,5 mg/mL):
Dosis de BROMADENE® (mg/m^2) x ASC) / (2,5 mg/mL) = Volumen total (mL) de BROMADENE®
Antes de su administración, y siempre que el envase y la solución lo permitan, deberá controlarse visualmente que los productos medicinales parenterales no contengan materia particulada ni haya decoloración. Si se observa alguna decoloración o materia particulada, no se deberá usar el producto reconstituido.
Una vez reconstituido, BROMADENE® debe almacenarse a una temperatura inferior a 30 °C, al resguardo de la luz de interiores, ya fuere dentro del vial y/o la jeringa previo a la administración. BROMADENE® debe ser administrado dentro de las 8 horas posteriores a la preparación.
Terapia Combinada
Dosis Recomendada
BROMADENE® (bortezomib) se administra como una inyección IV en bolo de 3 a 5 segundos en combinación con melfalán oral y prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 3. En ciclos 1-4, BROMADENE® se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 29 y 32). En los ciclos 5-9, BROMADENE® se administra una vez por semana (días 1, 8, 22, y 29). Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de BROMADENE®.
Tabla 3: Régimen de Dosis Recomendado para BROMADENE® cuando se usa en combinación con melfalán y prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente.

BROMADENE® (Bz) 2 veces por semana (ciclos 1-4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bz (1.3 mg/m^2)	Día 1		Día 4		Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4			Período de descanso					Período de descanso
BROMADENE® (Bz) 2 veces por semana (ciclos 5-9)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bz (1.3 mg/m^2)	Día 1				Día 8		Período de descanso	Día 22		Día 29		Período de descanso
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4			Período de descanso					Período de descanso

Bz = BORTEZOMIB; M = melfalán, P=prednisona
Lineamiento para el Manejo de Dosis para la Terapia Combinada
Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra BROMADENE® en combinación con melfalán y prednisona.
Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 70 x 10^9/L y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1,0 x 10^9/L.
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a Grado 1 o valor basal.

Tabla 4: Modificaciones de la dosis durante los ciclos subsiguientes

Toxicidad	Modificaciones de la dosis o demora
Toxicidad hematológica durante un ciclo: - Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
- Si el recuento de plaquetas ≤ 30 x 10^9/L o ANC ≤ 0,75 x 10^9/L en una dosificación diaria de BROMADENE® (Distinto al Día 1)	La dosis de BROMADENE® se debe demorar
- Si se demoran varias dosis de BROMADENE® en un ciclo (≥ 3 dosis durante una administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante una administración semanal)	La dosis de BROMADENE® se debe reducir en un nivel de 1 dosis (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1mg/ m^2 a 0,7 mg/m^2)
Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3	La terapia con BROMADENE® se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, BROMADENE® se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de 1,3 mg/m2 a 1 mg/m2, o de 1 mg/m2 a 0,7 mg/m2). Para el dolor neuropático relacionado con BROMADENE® y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar BROMADENE® como se describe en la Tabla 1.

Para información adicional concerniente al melfalán y prednisona, ver la información de prescripción del fabricante.
Pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados, y que no son considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.
BROMADENE® (1.3 mg/m^2) se administra en forma intravenosa en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, y prednisona oral (VcR-CAP) por seis ciclos de 3 semanas, como muestra la Tabla 5. BROMADENE® debe administrarse primero, y luego el rituximab.
BROMADENE® se administra dos veces por semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguidos de un período de descanso de 10 días los días 10 - 21. Para pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se recomiendan otros 2 ciclos adicionales de VcR-CAP. Deben transcurrir 72 h entre dosis consecutivas de bortezomib.

Tabla 5: Régimen de dosis para pacientes con Linfoma del manto no tratado previamente.

BROMADENE® dos veces por semana (6 ciclos de 3 semanas)								
Semana	1					2		3
BROMADENE® (1,3 mg/m^2)	Día 1	--	--	Día 4	--	Día 8	Día 11	Período de descanso
Rituximab (375 mg/m^2) Ciclofosfamida (750 mg/m^2) Doxorrubicina (50 mg/m^2)	Día 1	--	--			--	--	Período de descanso
Prednisona (100 mg/m^2)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	--	--	Período de descanso

* La dosis puede continuarse por 2 ciclos más (por un total de 8 ciclos) si se observa respuesta en el ciclo 6.

Lineamiento para el Manejo de Dosis para la Terapia Combinada
Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra BROMADENE® en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:
- El recuento de plaquetas debe ser al menos 100 x 10^9/L y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) de al menos 1,5 x 10^9/L.
- La hemoglobina debe ser al menos 8 g/dL.
- Las toxicidades no hematológicas deben estar resueltas a Grado 1 o valor basal.

Deberá interrumpirse el tratamiento con BROMADENE® ante la aparición de cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3, excluyendo la neuropatía periférica.

Tabla 6. Modificación de la dosis en los ciclos subsiguientes.

Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
Toxicidad hematológica Neutropenia de Grado 3 o superior, o recuento de plaquetas que no sea ≥ 25 x 10^9/L.	Interrumpir bortezomib por hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC ≥ 0,75 x 10^9/L y un recuento de plaquetas ≥ 25 x 10^9/L. - Si luego de suspender BROMADENE la toxicidad no resuelve, discontinúe el medicamento. - Si la toxicidad se resuelve de manera que el paciente alcanza los valores de ANC y plaquetas mencionados, la dosis de BROMADENE® se debe reducir en 1 nivel de dosis (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2).
Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o mayores.	Interrumpir el tratamiento de BROMADENE® hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o menor. Luego, podrá reiniciarse el tratamiento con una reducción de un nivel de dosis. Para el dolor neuropático o la neuropatía periférica relacionados con BROMADENE®, modifique la dosis como se explica en la Tabla 1.

Para información adicional concerniente al rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona, ver la información de prescripción del fabricante.

CONTRAINDICACIONES
BROMADENE® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bortezomib, boro o manitol.
BROMADENE® está contraindicado para la administración intratecal, ya que se han registrado eventos mortales con la administración intratecal de bortezomib.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
BROMADENE® deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas.
Neuropatía periférica
El tratamiento con BROMADENE® produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica. Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes de neuropatía periférica (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) pueden experimentar un empeoramiento durante el tratamiento con BROMADENE®. Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de BROMADENE® (ver **DOSIS y ADMINISTRACIÓN**). Puede considerarse el inicio de la terapia con bortezomib por vía subcutánea en pacientes con neuropatía periférica preexistente, o en alto riesgo de padecerla. Luego de los ajustes de la dosis, en el estudio de mieloma múltiple fase 3 se informó mejoría o resolución de la neuropatía periférica en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica ≥ Grado 2. La mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 73 % de los pacientes que discontinuaron debido a neuropatía Grado 2 o que tuvieron neuropatía periférica ≥ Grado 3 en estudios de mieloma múltiple fase 2 (ver **REACCIONES ADVERSAS**). El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.
Hipotensión
En estudios de fase 2 y 3 de mieloma múltiple, la incidencia de hipotensión (ortostática, postural, e hipotensión no especificada) fue alrededor del 8 % de pacientes. Estos casos se observan durante todo el tratamiento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralocorticoides.
Toxicidad cardíaca
Se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Los pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente. En los estudios fase 3 de mieloma múltiple, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco emergente del tratamiento fue del 8 % y del 5 % en los grupos tratados con bortezomib y dexametasona, respectivamente. La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, edema pulmonar) fue similar en los grupos tratados con bortezomib y con dexametasona, ≤ 1 % para cada reacción. Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.
Toxicidad pulmonar
Se han reportado casos raros de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y enfermedad pulmonar infiltrativa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, e infiltración pulmonar en pacientes que reciben bortezomib. Algunos de estos eventos han sido fatales. Una proporción más alta de estos eventos ha sido reportada en Japón. En el caso de síntomas nuevos o que se agraven los existentes, debería realizarse un diagnóstico precoz y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente. Deberá considerarse, además, la interrupción de BROMADENE®. En un ensayo clínico, los primeros pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2 g/m^2 por día) a través de la infusión continua con daunorrubicina y bortezomib para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recidivante murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia. Por eso no se recomienda ese específico régimen de administración concomitante con altas dosis de citarabina (2 g/m^2 por día) a través de la infusión continua de 24 horas.
Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)
El Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) ha ocurrido en pacientes recibiendo bortezomib. El SEPR es un trastorno neurológico raro, reversible, que puede presentarse con convulsiones, hipertensión, cefalea, letargia, confusión, ceguera, y otras alteraciones visuales y neurológicas. Para confirmar el diagnóstico se requieren estudios de imágenes cerebrales, preferiblemente una resonancia magnética nuclear. De confirmarse un SEPR, BROMADENE® deberá discontinuarse. No se conoce la seguridad del reinicio de la terapia con bortezomib en pacientes que han experimentado SEPR.
Eventos adversos gastrointestinales
El tratamiento con BROMADENE® puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (ver **REACCIONES ADVERSAS**) y a veces se requiere el uso de antieméticos y antidiarreicos. Puede presentarse íleo. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos. Si hay síntomas severos, interrumpa BROMADENE®.
Trombocitopenia/Neutropenia
Bortezomib está asociado con trombocitopenia y neutropenia que siguen un patrón cíclico, cuyo nadir ocurre luego de la última dosis de cada ciclo y se recuperan, típicamente, previo al inicio del ciclo subsiguiente. Los patrones de descenso y de recuperación de plaquetas y neutrófilos observados en estudios clínicos de mieloma múltiple y linfoma del manto no evidencian trombocitopenia o neutropenia acumulativas.
Se deben controlar los recuentos de plaquetas y del hemograma completo antes de cada dosis de BROMADENE®, y durante el tratamiento. La terapia con BROMADENE® se debe suspender cuando el recuento de plaquetas sea < 25.000/L y se debe reiniciar con una dosis reducida (ver Tablas 4 y 6 y **REACCIONES ADVERSAS**). Ha habido informes de hemorragia intracerebral y gastrointestinal durante la trombocitopenia asociada con bortezomib. De ocurrir, estas podrán manejarse de acuerdo a guías publicadas.
En un estudio fase 3 de bortezomib versus dexametasona en pacientes con recaída de mieloma múltiple, la media del recuento de plaquetas medidas en el nadir fue de aproximadamente 40 % del valor basal. La Tabla 7 muestra la severidad de la trombocitopenia en relación con el recuento pretratamiento. La incidencia de sangrado (≥ Grado 3) fue de 2 % en la rama de bortezomib, respecto de ≤ 1 % en la rama de dexametasona.
En estudios de terapia combinada con bortezomib (VcR-CAP) en pacientes con linfoma del manto, la incidencia de trombocitopenia (≥ Grado 4) fue del 32 % versus 1 % para los pacientes que recibían R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona).

Tabla 7: Severidad de la Trombocitopenia en Relación al Recuento de Plaquetas previo al Tratamiento en el Estudio Fase 3 de mieloma múltiple.

Recuento de plaquetas previo al tratamiento	Cantidad de pacientes (N=331)**	Cantidad (%) de pacientes con recuento de plaquetas < 10.000/µL	Cantidad (%) de pacientes con recuento de plaquetas 10.000-25.000/µL
≥ 75.000/µL	309	8 (3%)	36 (12%)
≥ 50.000/pL - 75.000/µL	14	2 (14%)	11 (79%)
≥ 10.000/µL - < 50.000/µL	7	1 (14%)	5 (71%)

* Se requirió para la elegibilidad del estudio un recuento basal de plaquetas de 50.000/µL
** Se perdió la información de 1 paciente en la admisión.
La incidencia de neutropenia y neutropenia febril (≥ Grado 4) fue de 70 % y 5 %, respectivamente para cada reacción, en la rama de tratamiento VcR-CAP versus 52 % y 6 % en la rama R-CHOP.

Síndrome de lisis tumoral
Debido a que BROMADENE® es un agente citotóxico que puede matar rápidamente las células malignas, pueden ocurrir complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes se deben controlar minuciosamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.
Eventos adversos hepáticos
Se han reportado raros casos de insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben múltiples medicaciones concomitantes y con serias condiciones médicas subyacentes. Otros eventos hepáticos reportados incluyeron el aumento asintomático de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Algunos de estos cambios fueron reversibles después de la discontinuación de bortezomib. La información sobre la re-administración de bortezomib a estos pacientes es limitada.
Microangiopatía trombótica
Se han reportado casos, algunos fatales, de microangiopatía trombótica (incluyendo púrpura trombótica trombocitopénica – PTT- y síndrome urémico hemolítico -SUH-) durante el período postcomercialización de bortezomib. Se deberán monitorear signos y síntomas de PTT/SUH en los pacientes, y ante cualquier sospecha diagnóstica, detener el tratamiento con BROMADENE®. Considere re-iniciar tratamiento con bortezomib si el diagnóstico de PTT/SUH es excluido. La seguridad de re-iniciar el tratamiento con bortezomib en pacientes con antecedentes de PTT/SUH es desconocida.
Toxicidad embrio-fetal
Las mujeres con potencial fértil deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con BROMADENE®.
Bortezomib no resultó teratogénico en estudios pre-clínicos sobre desarrollo de toxicidad en ratas ni en conejos con la dosis más alta probada (0,075 mg/kg, equivalente a 0,5 mg/m^2) en la rata y 0,05 mg/kg, 0,6 mg/m^2) en el conejo) cuando se le administró durante la organogénesis. Estas dosificaciones son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m^2 en base al área de superficie corporal.
Las conejas preñadas a las que se administró una dosis de 0,05 mg/kg (ó 6 mg/m^2) de bortezomib durante la organogénesis experimentaron una significativa pérdida post-implantación y una disminución en la cantidad de fetos vivos. Los fetos vivos de estas camadas también exhibieron significativa disminución de peso fetal. La dosis es alrededor 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m^2.
No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria de bortezomib. No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si se utiliza BROMADENE® durante el embarazo o bien, si la paciente quedara embarazada mientras se encuentra en tratamiento con esta droga, se deberá informar a la paciente acerca del daño potencial al feto.
Análisis de laboratorio
Se deben controlar con frecuencia los recuentos sanguíneos completos a lo largo del tratamiento con BROMADENE®.
Interacciones medicamentosas
Bortezomib es un sustrato de los citocromos P450 3A4, 2C19 y 1A2.
Los estudios *in vitro* y *ex vivo* en animales indican que el bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 (CYP). En base a la contribución limitada (7%) de CYP2D6 al metabolismo de bortezomib, no se espera que el fenotipo metabolizador débil del CYP2D6 afecte la disposición general de bortezomib.
Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, mostró un aumento medio del AUC de bortezomib del 35%, en base a datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados estrictamente cuando se les administra bortezomib en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir).
Por el contrario, la eficacia de bortezomib puede verse reducida cuando se utiliza en combinación con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina); no se recomienda el uso concomitante de medicamentos inductores del CYP3A4. Esto incluye la hierba de San Juan (hipérico), que puede disminuir la exposición de bortezomib y debe evitarse.
Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto de melfalán-prednisona sobre bortezomib mostró un aumento del 17 % en el AUC media de bortezomib en base a datos de 21 pacientes. Es improbable que esto sea clínicamente relevante.
Los pacientes deben ser advertidos acerca del uso de medicaciones concomitantes que pueden estar asociadas con neuropatías periféricas (tales como amiodarona, algunos antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas) o con una disminución de la presión arterial.
Durante los ensayos clínicos se informaron hipoglucemia y también hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibieron hipoglucemiantes orales. Los pacientes en tratamiento con agentes antidiabéticos orales que reciban el tratamiento con bortezomib pueden requerir un cuidadoso control de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.
En un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del omeprazol, un potente inhibidor del CYP2C19, no hubo un efecto significativo sobre la farmacocinética de bortezomib, en base a los datos de 17 pacientes.
Interacción con Pruebas de Laboratorio
Se desconocen.
Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad
No se han realizado estudios sobre carcinogenicidad con BROMADENE®.
Bortezomib demostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica, utilizando una línea de células ováricas de hámster chino. El bortezomib no resultó genotóxico cuando se analizó en el ensayo de mutagenicidad *in vitro* (Test de Ames) y en el ensayo *in vivo* de micronúcleo de ratones.
No se han realizado estudios de la fertilidad con bortezomib pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad en ratas de una duración de 6 meses se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de ≥ 0,3 mg/m^2 (un cuarto de la dosis clínica recomendada).
BROMADENE® podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como masculina.
Hallazgos de toxicidad en animales
Toxicidad cardiovascular
Estudios en monos mostraron que la administración de dosis de aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada, elevó la frecuencia cardíaca, seguida por una hipotensión progresiva profunda, bradicardia y muerte, 12-14 horas después de la dosis. La dosis de ≥ 1,2 mg/m^2 indujo cambios proporcionales a la dosis en los parámetros cardíacos. El bortezomib se distribuye en la mayoría de los tejidos del cuerpo, incluyendo el miocardio. En un estudio de toxicidad de dosis repetida en el mono se observó hemorragia, inflamación y necrosis del miocardio.
Administración Crónica
En estudios realizados con animales con una dosis y un esquema similar al recomendado para los pacientes (dos veces por semana durante dos semanas seguido por 1 semana de descanso), las toxicidades observadas incluyeron tumefacción axonal y degeneración en los nervios periféricos, raíces espinales dorsales y tractos de la médula espinal. Además, se observaron hemorragia multifocal y necrosis en el cerebro, ojo y corazón.

Uso en poblaciones especiales
Embarazo (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Toxicidad embrio-fetal)
De acuerdo con el mecanismo de acción del bortezomib (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS) y los hallazgos en animales, el bortezomib puede producir daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios con bortezomib en mujeres embarazadas que informen de los riesgos asociados a la droga. Bortezomib causó letalidad embrio-fetal en conejos a dosis menores que la dosis clínica en humanos (ver Toxicidad embrio-fetal). Se deberá advertir a mujeres embarazadas del potencial riesgo para el feto.

Lactancia
Se desconoce si el bortezomib se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y a causa del potencial de reacciones adversas serias del bortezomib en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que no amamanten mientras están siendo tratadas con BROMADENE® y hasta 2 meses luego de finalizar el tratamiento.

Uso en pacientes pediátricos
No se ha establecido la seguridad y eficacia de BROMADENE® en niños.
Se ha evaluado la actividad y la seguridad de bortezomib en combinación con quimioterapia intensiva de re-inducción en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con neoplasias linfoides, sin embargo, no surgieron evidencias de que bortezomib pudiera influir en la tasa de remisión completa en estos pacientes. Tampoco se observaron nuevas cuestiones de seguridad con bortezomib.
La depuración de bortezomib en pacientes pediátricos fue similar a la observada en adultos.

Uso en pacientes geriátricos
De los 669 pacientes reclutados en estudios clínicos de mieloma múltiple recidivante, el 37 % tenía 65 años de edad o más. El 40 % (n = 46) de los pacientes de 65 años de edad o más experimentó respuesta, contra el 18 % de los pacientes que recibieron dexametasona. Entre los pacientes analizados para la seguridad, los eventos de grado 3 o 4 informados ocurrieron en un 64%, 78% y 75% en pacientes ≤ 50 años de edad, entre 51 y 65 años de edad y > 65 años de edad, respectivamente. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre pacientes > 65 años de edad y pacientes jóvenes que recibieron bortezomib; sin embargo, no es posible descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Pacientes con insuficiencia renal
La farmacocinética de bortezomib no se ve influenciada por la falla renal, por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis en estos pacientes. BROMADENE® debe administrarse luego de la diálisis ya que ésta puede reducir la concentración sérica de bortezomib.

Pacientes con insuficiencia hepática
Bortezomib es metabolizado por las enzimas hepáticas. La exposición de bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado o severo; estos pacientes deben ser tratados con dosis reducidas y ser supervisados de cerca para monitorear toxicidades.
Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis y deberán ser tratados con la dosis recomendada.
Los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa deberían ser tratados con BROMADENE® en una dosis reducida de 0,9 mg/m^2. Para pacientes con moderada a severa insuficiencia hepática, que requiere modificaciones de dosis subsecuentes, para manejar toxicidades, las reducciones de dosis deberían ser de 0,9 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2, y de 0,7 mg/m^2 a 0,5 mg/m^2. Para una clasificación de daño hepático, ver la siguiente tabla.

Tabla 8. Clasificación de la insuficiencia hepática.

Test de función hepática	Leve	Moderada	Severa
Bilirrubina	< LSN >1,0 x - 1,5 x LSN	>1,5 x -3 x LSN	> 3 x LSN
SGOT/AST	> LSN Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera

AST = aspartato aminotransferasa; SGOT = aminotransferasa oxalacética glutámica en suero; LSN = límite superior del rango normal.

Pacientes diabéticos
Se reportaron casos de hipo e hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Aquellos pacientes bajo tratamiento con BROMADENE® y que reciban hipoglucemiantes orales en forma concomitante, podrían requerir un control más riguroso de su glucemia y ajustes de dosis en su medicación anti-diabética.

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas también se tratan en la sección de **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** de este prospecto:
- Neuropatía periférica
- Hipotensión
- Toxicidad cardíaca
- Toxicidad pulmonar
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR).
- Toxicidad gastrointestinal
- Síndrome de lisis tumoral
- Toxicidad hepática

Resumen de un Ensayo Clínico en Pacientes con Mieloma Múltiple No Tratado Previamente
La Tabla 9 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que recibieron bortezomib (1,3 mg/m^2) en combinación con melfalán (9 mg/m^2) y prednisona (60 mg/m^2) en un estudio randomizado prospectivo. El perfil de seguridad de bortezomib en combinación con melfalán/prednisona es consistente con los perfiles de seguridad conocidos tanto para bortezomib como para melfalán/prednisona.

Tabla 9: Eventos adversos más comúnmente informados (≥ 10% en el grupo tratado con bortezomib, melfalán y prednisona) con intensidad Grado 3 y 4 en el estudio de mieloma múltiple sin tratamiento previo.

	Bortezomib, Melfalán y Prednisona (N= 340)			Melfalán y Prednisona (N=337)		
Clase de sistema orgánico MedDRA Término Preferido	**Total n (%)**	**Toxicidad Grado 3**	**N (%) ≥ 4**	**Total n (%)**	**Toxicidad Grado 3**	**N (%) ≥ 4**
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						
Trombocitopenia	164 (48)	60 (18)	57 (17)	140 (42)	48 (14)	39 (12)
Neutropenia	160 (47)	101 (30)	33 (10)	143 (42)	77 (23)	42 (15)
Anemia	109 (32)	41 (12)	4 (1)	156 (46)	61 (18)	18 (5)
Leucopenia	108 (32)	64 (19)	8 (2)	93 (28)	53 (16)	11 (3)
Linfopenia	78 (23)	46 (14)	17 (5)	51 (15)	26 ()	7 (2)
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	134 (39)	10 (3)	0	70 (21)	1 (<1)	0
Diarrea	119 (35)	19 (6)	2 (1)	20 (6)	1 (<1)	0
Vómitos	87 (26)	13 (4)	0	41 (12)	2 (1)	0
Constipación	77 (23)	2 (1)	0	14 (4)	0	0
Dolor Abdominal Superior	34 (10)	1 (<1)	0	20 (6)	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía Periférica	156 (46)	42 (12)	2 (1)	4 (1)	0	0
Neuralgia	117 (34)	27 (8)	2 (1)	1 (<1)	0	0
Parestesia	42 (12)	6 (2)	0	4 (1)	0	0
Trastornos generales y del sitio de administración						
Pirexia	53 (16)	4 (1)	0	19 (6)	1 (<1)	1 (<1)
Fatiga	85 (25)	19 (6)	2 (1)	48 (14)	4 (1)	0
Astenia	54 (16)	18 (5)	0	23 (7)	3 (1)	0
Infecciones e infestaciones						
Herpes Zóster	39 (11)	11 (3)	0	9 (3)	4 (1)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Anorexia	64 (19)	6 (2)	0	19 (6)	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción	38 (11)	2 (1)	0	7 (2)	0	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	35 (10)	1 (<1)	0	21 (6)	0	0

Estudio randomizado de mieloma múltiple recidivante
Los datos de seguridad descriptos a continuación y en la tabla 10 reflejan la exposición ya sea a bortezomib (n = 331) o a dexametasona (n = 332) en un estudio de pacientes con mieloma múltiple. Se administró bortezomib por vía intravenosa a dosis de 1,3 mg/m^2 dos veces a la semana para 2 de 3 semanas (ciclo de 21 días). Después de ocho ciclos de 21 días los pacientes continuaron con la terapia por tres ciclos de 35 días en un régimen semanal. La duración del tratamiento fue hasta 11 ciclos (9 meses) con una duración media de 6 ciclos (4,1 meses) Para su inclusión en el ensayo los pacientes debían tener enfermedad medible y 1 a 3 terapias previas. No hubo límite de edad superior para el ingreso. El *clearance* de creatinina podía tener valores tan bajos como 20 ml/min y los niveles de bilirrubina como 1,5 veces el límite superior normal. La frecuencia general de eventos adversos fue similar en hombres y en mujeres, y en pacientes de < 65 y ≥ 65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran Caucásicos.
Entre los 331 pacientes tratados con bortezomib los eventos más comúnmente informados fueron diarrea y náuseas (52 % cada una), fatiga (39 %), constipación (30 %), neuropatía periférica NEC (35 %), vómitos (29 %), anorexia y disminución del apetito (21 %). El 8 % de los pacientes en el grupo tratados con bortezomib experimentó un efecto adverso Grado 4; las toxicidades más comunes fueron trombocitopenia (4%) y neutropenia (2%). El 9 % de los pacientes tratados con dexametasona experimentó un evento adverso Grado 4; la toxicidad más común fue hiperglucemia (2 %).

Eventos adversos serios (EAS) y eventos que condujeron a la interrupción del tratamiento en el estudio de mieloma múltiple recidivante.
Los eventos adversos serios se definen como cualquier evento, independientemente de la causalidad, que ocasione la muerte, tenga riesgo de vida, requiera hospitalización o prolongue una hospitalización actual, cause discapacidad significativa, o se considere que constituye un evento médico importante. Un total de 80 pacientes (24 %) del grupo de tratamiento con bortezomib experimentó un EAS durante el estudio, tal como sucedió con los 83 (25 %) del grupo de los pacientes tratados con dexametasona. Los EAS más comúnmente informados en el grupo del tratamiento con bortezomib fueron diarrea (3 %), deshidratación, herpes zóster, pirexia, náuseas, disnea, vómitos y trombocitopenia (cada uno 2 %). En el grupo de tratamiento con dexametasona los SAEs más comúnmente informados fueron neumonía (4 %), pirexia, trastornos psicóticos (2 % ambos) e hiperglucemia (3 %).
Un total de 145 pacientes, incluyendo 84 (25 %) de 331 pacientes en el grupo de tratamiento con bortezomib y 61 (18 %) de 332 pacientes en el grupo de tratamiento con dexametasona, discontinuó el tratamiento a causa de efectos adversos evaluados por el investigador como relacionados con la droga. Entre los 331 pacientes tratados con bortezomib, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue la neuropatía periférica (8 %). Entre los 332 pacientes del grupo tratado con dexametasona, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue el trastorno psicótico e hiperglucemia (2% cada uno).
Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con bortezomib en el estudio fase 3: 1 caso de cada uno de los siguientes: shock cardiogénico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco. Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con la dexametasona: 2 casos de sepsis, 1 caso de meningitis bacteriana y 1 caso de muerte súbita en el hogar.

Eventos adversos más comúnmente informados en el estudio de mieloma múltiple recidivante
En la tabla 10 se observaron los efectos adversos más comunes del estudio de mieloma múltiple recidivante. Se incluyeron todos los eventos adversos con incidencia ≥ 10% en el grupo tratado con bortezomib.

Tabla 10: Eventos adversos más comúnmente informados (≥ 10% en el grupo tratado con bortezomib) con intensidad grado 3 y 4 en el estudio randomizado fase 3 (N = 663).

	Grupo de tratamiento					
	Bortezomib (N=331) [n(%)]			Dexametasona (N=332) [n (%)]		
	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4
Evento adverso	324 (98)	193 (51)	28 (8)	297 (89)	110 (33)	29 (9)
Fatiga	130 (39)	15 (5)	0	82 (25)	8 (2)	0
Diarrea	171 (52)	22 (7)	0	36 (11)	2 (<1)	0
Náuseas	172 (52)	8 (2)	0	31 (9)	0	0
Constipación	99 (30)	6 (2)	0	27 (8)	1 (<1)	0
Neuropatía periférica*	115 (36)	23 (7)	2 (<1)	14 (4)	0	1 (<1)
Vómitos	96 (29)	8 (2)	0	10 (3)	1 (<1)	0
Pirexia	66 (20)	2 (<1)	0	21 (6)	3 (<1)	1 (<1)
Trombocitopenia	109 (33)	80 (24)	12 (4)	11 (3)	5 (2)	1 (<1)
Anorexia y disminución del apetito	36 (11)	0	0	12 (4)	0	0
Parestesia	64 (19)	5 (2)	0	24 (7)	0	0
Anemia	63 (19)	20 (9)	1 (<1)	21 (6)	8 (2)	0
Dolor de cabeza	62 (19)	3 (<1)	0	23 (7)	1 (<1)	0
Disnea	35 (11)	11 (3)	1 (<1)	37 (11)	7 (2)	1 (<1)
Neutropenia	58 (18)	37 (11)	8 (2)	1 (<1)	1 (<1)	0
Rash	43 (13)	3 (<1)	0	7 (2)	0	0
Dolor abdominal	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0

*la neuropatía periférica incluye todos los términos según la neuropatía periférica NEC (neuropatía periférica NOS, neuropatía periférica agravada, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica y neuropatía NOS). NEC = Not Elsewhere Classified; NOS = Not Other Specified.

Estudio de extensión abierto fase 2 en mieloma múltiple recidivante
En el estudio de extensión abierto fase 2 de los 63 pacientes no se observaron nuevas toxicidades acumulativas ni nuevas toxicidades a largo plazo con el tratamiento prolongado con bortezomib. Estos pacientes fueron tratados por un total de 5,3 a 23 meses, incluyendo el tiempo tratados con bortezomib en el estudio previo de dicha droga.

Estudio abierto Fase 3 de bortezomib subcutáneo versus intravenoso en mieloma múltiple recidivante.
Se evaluaron la seguridad y eficacia de bortezomib administrado en forma subcutánea en un estudio Fase 3 con la dosis recomendada de 1,3 mg/m². Fue un estudio aleatorizado, comparativo en 222 pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los datos de seguridad descriptos a continuación en la Tabla 11 reflejan la exposición ya sea de bortezomib subcutáneo (n = 147) o bortezomib intravenoso (n = 74).

Tabla 11: Reacciones adversas más comúnmente Informadas (≥ 10 %), con Intensidad Grado 3 y ≥ 4 en el estudio de mieloma múltiple recidivante (N = 221) de bortezomib subcutáneo versus intravenoso.

	Bortezomib					
	Subcutáneo (N=147)			Intravenoso (N=74)		
	Todos los eventos n (%)	Eventos Grado 3 n (%)	Eventos Grado 4 n (%)	Todos los eventos n (%)	Eventos Grado 3 n (%)	Eventos Grado 4 n (%)
Evento adverso						
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia	28 (19)	8 (5)	0	17 (23)	3 (4)	0
Leucopenia	26 (18)	8 (5)	0	15 (20)	4 (5)	1 (1)
Neutropenia	34 (23)	15 (10)	4 (3)	20 (27)	10 (14)	3 (4)
Trombocitopenia	44 (30)	7 (5)	5 (3)	25 (34)	7 (9)	5 (7)
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	28 (19)	1 (1)	0	21 (28)	3 (4)	0
Náuseas	24 (16)	0	0	10 (14)	0	0
Vómitos	13 (9)	3 (2)	0	8 (11)	0	0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Astenia	10 (7)	1 (1)	0	12 (16)	4 (5)	0
Fatiga	11 (7)	3 (2)	0	11 (15)	3 (4)	0
Pirexia	18 (12)	0	0	6 (8)	0	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuralgia	34 (23)	5 (3)	0	17 (23)	7 (9)	0
Neuropatías periféricas*	55 (37)	8 (5)	1 (1)	37 (50)	10 (14)	1 (1)

Población de seguridad: 147 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso que recibieron por lo menos 1 dosis de bortezomib.
*la neuropatía periférica incluye todos los términos según la neuropatía periférica NEC (neuropatía periférica NOS, neuropatía periférica agravada, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica y neuropatía NOS).
En general, los datos de seguridad fueron similares para ambas vías de tratamiento. Las diferencias se observaron en los porcentajes de algunos eventos adversos ≥ 3. Las diferencias de ≥ 5 % se informaron en neuralgia (3% para vía SC, versus 9 % vía IV), neuropatía periférica (6% vía SC, versus 15 % vía IV), neutropenia (13 % subcutáneo, versus 18 % intravenoso) y trombocitopenia (8 % vía SC, versus 16 % intravenoso).
Se informó una reacción local en el 6 % de los pacientes en el grupo subcutáneo, mayormente enrojecimiento. Sólo 2 pacientes (1%) informaron reacciones serias, 1 caso de prurito y 1 caso de enrojecimiento. Las reacciones locales resolvieron en una media de 6 días.
Las reducciones de la dosis ocurrieron debido a eventos adversos relacionados en el 31 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 43 % de los pacientes tratados en forma intravenosa. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a una reducción de la dosis incluyeron neuropatía sensorial periférica (17% en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 31 % en el grupo de tratamiento intravenoso); y neuralgia (11 % en el grupo de tratamiento SC en comparación con 19 % en el grupo IV).

Reacciones adversas serias y reacciones adversas que llevaron a la discontinuación del tratamiento en el estudio de mieloma múltiple recidivante.
La incidencia de reacciones adversas serias fue similar para el grupo de tratamiento subcutáneo (20 %) y el grupo de tratamiento intravenoso (19 %). Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron neumonía y pirexia (2 % cada una) para el grupo SC, y neumonía, diarrea y neuropatía sensorial periférica (3 % cada una) en el grupo de tratamiento IV.
En el grupo de tratamiento subcutáneo, 27 pacientes (18 %) discontinuaron el tratamiento de estudio debido a una reacción adversa en comparación con 17 pacientes (23 %) en el grupo de tratamiento intravenoso. Entre los 147 pacientes tratados en forma subcutánea, las reacciones adversas más comúnmente informadas que llevaron a la discontinuación fueron la neuropatía sensorial periférica (5 %) y neuralgia (5 %). Entre los 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso, las reacciones adversas más comúnmente informados que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron neuropatía sensorial periférica (9 %) y neuralgia (9 %).
Dos pacientes (1 %) en el grupo de tratamiento subcutáneo y 1 paciente (1 %) en el grupo de tratamiento intravenoso murieron debido a un evento adverso relacionado con la droga durante el tratamiento. En el grupo de tratamiento subcutáneo las causas de muerte fueron un caso de neumonía y uno de muerte súbita. En el grupo de tratamiento intravenoso la causa de muerte fue insuficiencia de la arteria coronaria.

Eventos adversos más comúnmente informados en el resumen integrado de seguridad
Los eventos adversos más comunes se muestran en la tabla 13. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron en ≥ 10%. En ausencia de un grupo comparador randomizado, generalmente no es posible distinguir entre los eventos adversos que son causados por la droga y los que reflejan la enfermedad subyacente del paciente, complicando el análisis de las reacciones adversas específicas que se encuentra a continuación.

Tabla 13: Eventos adversos más comúnmente informados (≥ 10% total) en el análisis integrado de mieloma múltiple y linfoma de células del manto (N = 1163).

	Todos los pacientes (N=1163)		Mieloma múltiple (N=1008)		Linfoma de células del manto (N=155)	
Eventos adversos	Todos los eventos	≥ Grado 3	Todos los eventos	≥ Grado 3	Todos los eventos	≥ Grado 3
Náuseas	567 (49)	36 (3)	511 (51)	32 (3)	56 (36)	4 (3)
Diarrea NOS	530 (46)	83 (7)	470 (47)	72 (7)	60 (39)	11 (7)
Constipación	296 (25)	17 (1)	244 (24)	14 (1)	52 (34)	3 (2)
Neuropatía periférica	443 (38)	129 (11)	356 (36)	110 (11)	84 (54)	19 (12)
Trombocitopenia	369 (32)	295 (25)	344 (34)	283 (28)	25 (16)	12 (8)
Anorexia	227 (20)	19 (2)	205 (20)	16 (2)	22 (14)	3 (2)
Pirexia	249 (21)	16 (1)	233 (23)	15 (1)	16 (10)	1 (<1)
Vómitos NOS	321 (28)	44 (4)	286 (28)	40 (4)	35 (23)	4 (3)
Anemia NOS	209 (18)	65 (6)	190 (19)	63 (6)	19 (12)	2 (1)
Parestesia	147 (13)	9 (<1)	136 (13)	8 (<1)	11 (7)	1 (<1)
Cefalea NOS	175 (15)	8 (<1)	160 (19)	8 (<1)	15 (10)	0
Erupción cutánea NOS	156 (13)	8 (<1)	120 (12)	4 (<1)	36 (23)	4 (3)
Neutropenia	172 (15)	121 (10)	164 (16)	117 (12)	8 (5)	4 (3)
Mareo (excluyendo vértigo)	129 (11)	13 (1)	101 (10)	9 (<1)	28 (18)	4 (3)
Debilidad	124 (11)	31 (3)	106 (11)	28 (3)	18 (12)	3 (2)

Descripción de los eventos adversos seleccionados a partir de los estudios fase 2 y fase 3 de mieloma múltiple y de linfoma de células del manto Fase 2.
Eventos gastrointestinales
Un total del 75% de los pacientes experimentó al menos un trastorno gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales más comunes incluyeron náuseas, diarrea, constipación, vómitos y disminución del apetito. Otros trastornos gastrointestinales incluyeron dispepsia y disgeusia. Los eventos gastrointestinales grado 3 ocurrieron en 14 % de los pacientes; los eventos grado 4 fueron del < 1 %. Los eventos gastrointestinales se consideraron serios en el 7 % de los pacientes. El cuatro por ciento (4 %) de los pacientes discontinuaron debido a un evento gastrointestinal.

Se informaron náuseas más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (51%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (36%) [ver **Advertencias y Precauciones**].

Trombocitopenia
Entre los estudios, la trombocitopenia asociada con bortezomib se caracterizó por una disminución en el recuento de plaquetas, durante el periodo de dosificación (días 1 a 11) y un regreso a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la trombocitopenia se informó en el 32 % de los pacientes. La trombocitopenia fue Grado 3 en el 22 %, ≥ Grado 4 en 4 % y seria en el 2 % de los pacientes y el evento produjo la discontinuación de bortezomib en el 2 % de los pacientes [ver **Advertencias y Precauciones**]. Se informó trombocitopenia más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (34 %) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (16 %). La incidencia de trombocitopenia ≥ Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (28 %) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (8 %). [ver **Advertencias y Precauciones**].

Neuropatía periférica
En general la neuropatía periférica NEC ocurrió en el 38 % de los pacientes. La neuropatía periférica fue grado 3 para el 11 % de los pacientes y grado 4 para <1 % de los pacientes. El ocho por ciento (8 %) de los pacientes discontinuó bortezomib debido a neuropatía periférica. La incidencia de la neuropatía periférica fue más alta entre los pacientes con linfoma de células del manto (54 %) en comparación con los pacientes con mieloma múltiple (36 %). En un estudio de fase 3 de mieloma múltiple recidivante, entre los 62 pacientes que experimentaron neuropatía periférica Grado ≥ 2, el 48 % había tenido una mejoría o se resolvió con un promedio de 3,8 meses desde la primera aparición. Entre los pacientes con neuropatía periférica en los estudios de mieloma múltiple fase 2 que fue Grado 2 y llevó a la discontinuación o fue ≥ Grado 3, el 73 % (24 de 33) informaron mejoría o resolución luego del ajuste de la dosis de bortezomib, con un tiempo promedio de mejoría de un Grado o más desde la última dosis de bortezomib de 33 días [ver **Advertencias y Precauciones**].

Hipotensión
La incidencia de la hipotensión (hipotensión postural, hipotensión ortostática e hipotensión NOS) fue del 8 % en los pacientes tratados con bortezomib. La hipotensión fue Grado 1 o 2 en la mayoría de los pacientes y Grado 3 en el 2 % y ≥ Grado 4 en <1 %. El 2 % informo la hipotensión como un SAE y el 1 % discontinuó debido a la hipotensión.
La incidencia de la hipotensión fue similar en los pacientes con mieloma múltiple (8 %) y en los que tenían linfoma de células del manto (9 %). Además, el <1 % de los pacientes experimentaron hipotensión y tuvieron un evento sincopal. Puede ser necesario el ajuste de las dosis de las mediaciones antihipertensivas en los pacientes que reciben bortezomib. [ver **Advertencias y Precauciones**].

Neutropenia
El recuento de neutrófilos disminuyó durante el periodo de dosificación de bortezomib (días 1 a 11) y regresó a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la neutropenia ocurrió en el 15 % de los pacientes y fue de Grado 3 en el 8 % de los pacientes y ≥ Grado 4 en el 2 %. Se informó la neutropenia como un evento serio en <1 % de los pacientes y <1 % de los pacientes discontinuaron debido a la neutropenia. La incidencia de neutropenia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (16 %) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (5 %). La incidencia de neutropenia ≥ Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (12 %) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (3 %) [ver **Advertencias y Precauciones**].

Condiciones asténicas (fatiga, malestar, debilidad)
Se informaron condiciones asténicas en el 54 % de los pacientes. La astenia fue Grado 3 para el 2 % y ≥ Grado 4 en < 1 % de los pacientes. El 2 % de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la fatiga y < 1 % por debilidad y astenia. Se informaron condiciones asténicas en el 53 % de los pacientes con mieloma múltiple y en el 59 % de los pacientes con linfoma de células del manto.
Pirexia
La pirexia (> 38°C) se informó como un evento adverso para el 21 % de los pacientes. El evento fue Grado 3 en el 1 % y ≥ Grado 4 en < 1 %. Se informó la pirexia como un evento adverso serio en el 3 % de los pacientes y llevó a la discontinuación de bortezomib en < 1 % de los pacientes. La incidencia de pirexia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (23 %) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (10 %). La incidencia de pirexia ≥ Grado 3 fue del 1 % en los pacientes con mieloma múltiple en comparación con < 1 % de los pacientes con linfoma de células del manto.

Infección por virus de la familia Herpes: Herpes simplex y Varicela-Zoster (Herpes zóster)
Los médicos deben considerar el uso de profilaxis antiviral en sujetos tratados con BROMADENE®. En los estudios randomizados de mieloma múltiple no tratado previamente y recidivante, la reactivación de las infecciones del virus herpes zóster fue más frecuente en los sujetos tratados con bortezomib (entre 6 y 11 %) que en los grupos de control (3 - 4 %). Se observó herpes simplex en 1 – 3 % de los sujetos tratados con bortezomib y en 1 – 3 % en los grupos de control. En el estudio de mieloma múltiple no tratado previamente, la reactivación del virus herpes zóster en el grupo tratado con bortezomib, melfalán y prednisona fue menos frecuente en sujetos que recibían terapia antiviral profiláctica (3%) que en sujetos que no recibieron terapia antiviral profiláctica (3 %). En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos de meningoencefalitis por herpes y herpes oftálmico.

Resumen integrado de seguridad (mieloma múltiple y linfoma de células del manto)
Los datos de seguridad de los estudios fase 2 y 3 de 1,3 mg/m²/dosis de bortezomib dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días en 1163 pacientes con mieloma múltiple (N = 1008) y linfoma de células del manto (N = 155) se integraron y tabularon. En estos estudios, el perfil de seguridad de bortezomib fue similar en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto.
En el análisis integrado, los eventos adversos más comúnmente informados fueron las condiciones asténicas (incluyendo fatiga, malestar y debilidad) (64%), náuseas (55%), diarrea (52%), constipación (41%), neuropatía periférica NEC (incluyendo neuropatía periférica sensorial y neuropatía periférica agravada) (39%), trombocitopenia y disminución del apetito (incluyendo anorexia) (36% cada uno), pirexia (34%), vómitos (33%) y anemia (29%). El veinte por ciento (20%) de los pacientes experimentaron al menos 1 episodio de toxicidad ≥ Grado 4, más comúnmente trombocitopenia (5%) y neutropenia (3%).

Eventos adversos serios adicionales a partir de estudios clínicos y con posterioridad a la comercialización
En los ensayos clínicos se han informado los siguientes SAEs clínicamente importantes que no se describen anteriormente en pacientes tratados con bortezomib administrado como monoterapia o bien en combinación con otros quimioterapéuticos. Estos estudios se realizaron en pacientes con malignidades hematológicas y en tumores sólidos.
Trastornos del Sistema linfático y Sanguíneo: Anemia, coagulación intravascular diseminada (CID), linfopenia, leucopenia, neutropenia febril.
Trastornos cardíacos: angina de pecho, fibrilación auricular agravada, agitación atrial, bradicardia, paro sinusal, amiloidosis cardíaca, bloqueo atrioventricular completo, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, pericarditis, efusión pericárdica, *torsades de pointes*, taquicardia ventricular.
Trastornos auditivos y laberínticos: deterioro de la audición, vértigo.
Trastornos visuales: Diplopía, y visión borrosa, infección conjuntival, irritación.
Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, ascitis, disfagia, impacto fecal, gastroenteritis, gastritis hemorrágica, hematemesis, duodenitis hemorrágica, íleo paralítico, obstrucción del intestino grueso, obstrucción intestinal paralítica, peritonitis, obstrucción del intestino delgado, perforación del intestino grueso, estomatitis, melena, pancreatitis aguda, petequia de la mucosa oral, reflujo gastroesofágico.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: escalofríos, edema, edema periférico, eritema en el sitio de la inyección, neuralgia, dolor en el sitio de la inyección, irritación, malestar, flebitis.
Trastornos hepatobiliares: colestasis, hemorragia hepática, hiperbilirrubinemia, trombosis de la vena porta, hepatitis, insuficiencia hepática.
Trastorno del sistema inmunológico: reacción anafiláctica, hipersensibilidad a la droga, hipersensibilidad mediada por el complejo inmunológico, angioedema, edema laríngeo.
Infecciones e infestaciones: aspergilosis, bacteriemia, bronquitis, infección del tracto urinario, infección viral por herpes, listeriosis, shock séptico, toxoplasmosis, candidiasis oral, sinusitis, infección relacionada con el catéter.
Complicaciones del procedimiento, envenenamiento y lesión: fractura de huesos, hematoma subdural, complicación relacionada con el catéter.
Investigaciones: disminución del peso.
Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, hipocalcemia, hiperuricemia, hiperkalemia, hipokalemia, hiponatremia, hipernatremia.
Trastornos del sistema nervioso: ataxia, coma, disartria, disautonomía, disestesia, encefalopatía, parálisis craneal, convulsión *grand mal* (convulsión generalizada tónico-clónica), accidente cerebro vascular hemorrágico, disfunción motora, neuralgia, compresión del cordón espinal, ataque isquémico transitorio, parálisis, neuralgia post-herpética, síndrome reversible de leucoencefalopatía posterior.
Trastornos psiquiátricos: agitación, ansiedad, confusión, insomnio cambio del estado mental, trastorno psicótico, idea de suicidio.
Trastornos urinarios renales: cálculos renales, hidronefrosis bilateral, espasmo de vejiga, hematuria, cistitis hemorrágica, incontinencia urinaria, retención urinaria, insuficiencia renal (aguda y crónica), glomerulonefritis proliferativa.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía por aspiración, atelectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, disfagia, disnea, disnea por ejercicio, epistaxis, hemoptisis, hipoxia, infiltración pulmonar, efusión pleural, neumonitis, distrés respiratorio, hipertensión pulmonar.
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: urticaria, edema facial, *rash* (que puede ser prurítico), vasculitis leucocitoclástica, prurito.
Trastornos vasculares: accidente cerebro vascular, hemorragia cerebral, trombosis venosa profunda, hipertensión, embolia periférica, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.

Experiencia post-marketing
A continuación se listan las reacciones adversas a la droga clínicamente significativas que no han sido informadas anteriormente, y que se han reportado como reacciones adversas a la droga durante la experiencia post-marketing mundial con bortezomib.
Trastornos cardíacos: Obstrucción cardíaca
Trastornos auditivos y del laberinto: Sordera bilateral
Trastornos oculares: Neuropatía óptica, ceguera
Trastornos gastrointestinales: Colitis isquémica
Infecciones e infestaciones: Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), Herpes oftálmico, Herpes meningoencefalítico.
Trastornos del sistema nervioso: Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, anteriormente RPLS).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Síndrome Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/TEN), Dermatosis neuroléptica febril aguda (Síndrome de Sweet).

SOBREDOSIFICACIÓN
Los estudios farmacológicos sobre la seguridad cardiovascular en monos y perros demostraron que dosis correspondientes a el doble de la dosis recomendada se asocian con disminuciones en la presión arterial, aumentos en la frecuencia cardíaca, aumentos en la contractilidad y por último hipotensión terminal. En los monos, las dosis de 3,0 mg/m² (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión progresiva que comenzó a la hora y progresó hasta la muerte a las 12 - 14 horas luego de la administración. En estudios en perros, se observó un incremento en el intervalo QTc en dosis que resultaron letales.
En humanos, se han reportado resultados fatales luego de la administración de más del doble de la dosis terapéutica recomendada, que se manifestaron con un comienzo súbito de hipotensión sintomática y trombocitopenia. Ante el caso de una sobredosis se deberán controlar los signos vitales del paciente y proporcionar el soporte vital adecuado a fin de mantener la presión arterial y temperatura corporal (ver **PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**)
No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con BROMADENE®.

Ante la eventualidad de una sobre dosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: conservar en temperatura ambiente inferior a 30°C. Conservar en lugar seco. Proteger de la luz. BROMADENE® ya reconstituido deberá administrarse dentro de las ocho horas de su preparación.

PRESENTACIÓN
Cada estuche contiene 1 frasco ampolla de dosis única de 3,5 mg de Bortezomib.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.
NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Farmacovigilancia:
Informar cualquier evento adverso a la unidad de farmacovigilancia de **BIOSIDUS S.A.U.** Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048.
farmacovigilancia@biosidus.com.ar

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.301
BIOSIDUS S.A.U. Constitución 4234, (C1254ABX) C.A.B.A., Argentina.
Elaborado en: Nazarre 3446, C.A.B.A., Argentina.
Directora Técnica: Verónica Grimoldi, Bioquímica y Farmacéutica.

Última revisión: Noviembre 2020

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BROMADENE®
BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable (I.V. o S.C.)

Venta bajo receta archivada. Industria Argentina.

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta Médica.

Conserve este prospecto ya que podría necesitar leerlo de nuevo.

Si experimenta efectos adversos, incluso si se trata de efectos no listados en este prospecto, consulte a su médico o llame al 0800-666-2527 (**Programa de atención para pacientes de Biosidus S.A.U.**).

FORMA FARMACÉUTICA Y FORMA CUALITATIVA
Cada frasco ampolla de BROMADENE® contiene:
Bortezomib y Manitol

1. **¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BROMADENE®?**
2. **¿Qué es y para qué se utiliza BROMADENE®?**
3. **¿Qué debo saber antes de utilizar BROMADENE®?**
4. **¿Cómo debo utilizar BROMADENE®?**
5. **¿Qué debo hacer si tomo más dosis de la usual?**
6. **¿Qué efectos adversos puede tener BROMADENE®?**
7. **¿Cómo debo conservar BROMADENE®?**

1. ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre BROMADENE®?

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
BROMADENE® es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes e indumentaria adecuada a fin de evitar el contacto con la piel.

Efectos en la capacidad para conducir u operar maquinarias
Debido a que BROMADENE® puede estar asociado con fatiga, mareos, síncope, hipotensión ortostática/postural, diplopía o bien visión borrosa, debe tener cuidado al operar maquinarias, incluyendo los automóviles, si experimenta alguno de estos síntomas.

Deshidratación/Hipotensión
Debido a que los pacientes que reciben terapia con BROMADENE® pueden experimentar vómitos y/o diarrea, consulte con su médico acerca de medidas apropiadas para evitar la deshidratación o si experimenta síntomas como mareos, desvanecimientos, períodos de desmayos o calambres musculares.

Neuropatía periférica y sistema nervioso
Contacte a su médico si experimentan un empeoramiento de su neuropatía periférica o síntomas de una nueva tales como hormigueo, entumecimiento, dolor, sensación de ardor en pies y manos, debilidad en brazos y piernas.
Si usted o su familia notan síntomas como convulsiones, visión reducida, visión borrosa, letargo, alteraciones en la capacidad de pensar o dificultades para caminar, contacte inmediatamente a su médico, ya que pueden ser indicativos de una afección cerebral grave, como SEPR o LMP (ver **"Advertencias y Precauciones"**).

Embarazo/Lactancia
Bortezomib puede causar daño al feto cuando se lo administra a una mujer embarazada, por lo tanto debe evitar un embarazo durante el tratamiento con BROMADENE®.
Si usted es una mujer en edad fértil, utilice medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo durante y hasta siete meses luego de finalizar el tratamiento con BROMADENE®.
Si usted es un hombre, debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para prevenir un embarazo con su pareja durante el tratamiento con BROMADENE®, y hasta cuatro meses luego de su última dosis.
Si usted o su pareja queda embarazada durante el tratamiento con BROMADENE®, informe inmediatamente a su médico.

Trastornos cardíacos
Si usted presenta antecedentes de enfermedad cardíaca, puede requerir monitoreos más frecuentes. Notifique a su médico si experimenta inflamación o hinchazón de los pies, tobillos o piernas, palpitaciones, o dolor de pecho.

Trastornos respiratorios
Contacte a su médico si experimenta tos, agitación, o sensación de falta de aire.

Trastornos hepáticos
Las afecciones del hígado pueden manifestarse con ictericia (coloración amarilla de piel, mucosas y de los ojos), dolor abdominal o bajo las costillas derechas. Diríjase a su médico si observa alguno de estos síntomas.

Trastornos dérmicos
Bortezomib puede causar trastornos en la piel. Consulte con su médico si sufre erupciones cutáneas, enrojecimiento, dolor o picazón en la zona de inyección durante el tratamiento con BROMADENE®.
Notifique a su médico si tuvo herpes alguna vez, ya que podría experimentar brotes durante el tratamiento con bortezomib. Analice junto con su médico la posibilidad de recibir medicación antiviral preventiva para la infección por virus herpes.

Otros trastornos:
Reporte a su médico si experimenta aumento de la tensión arterial, hemorragias o hematomas, fiebre, constipación o disminución del apetito.

Medicaciones concomitantes
El uso de algunas medicaciones (tales como amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas) concomitante al tratamiento con BROMADENE®, puede estar asociado con mayor riesgo de aparición de neuropatías periféricas.
Si está tomando medicación para la hipertensión arterial, es posible que se produzca una disminución de la presión arterial mayor a la deseada durante el tratamiento con bortezomib. Consulte a su médico si experimenta síntomas de presión baja (ver Deshidratación/Hipotensión), esto podría requerir un cambio en la dosis de su antihipertensivo.
Asimismo, si usted recibe medicación para la diabetes (hipoglucemiantes orales), deberá controlar su glucemia con mayor frecuencia y notificar a su médico, ya que es probable que requiera modificaciones en la dosis de su medicación.

2. ¿Qué es y para qué se utiliza BROMADENE®?
Bortezomib inyectable es un agente antineoplásico que se encuentra disponible para uso como inyección intravenosa (IV) o subcutánea (SC). El bortezomib es un ácido borónico dipeptídico modificado.
BROMADENE® está indicado como monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en progresión en pacientes que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de medula ósea.
BROMADENE está indicado en terapia combinada para el tratamiento del linfoma del manto en pacientes que no han recibido tratamiento previamente, o que no son candidatos para trasplante de médula ósea.
BROMADENE® deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas.

3. ¿Qué debo saber antes de utilizar BROMADENE®?
¿Quiénes no deben usar BROMADENE® y qué debo informar a mi médico antes de tomarlo?

No use BROMADENE® e informe a su médico si usted cumple alguna de las condiciones que se detallan a continuación:
-Hipersensibilidad al bortezomib, boro o manitol.

Embarazo y lactancia
Las mujeres con potencial fértil deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con BROMADENE®.
Se debe aconsejar a las mujeres que no amamanten mientras están siendo tratadas con BROMADENE®.

¿Puedo tomar BROMADENE® con otros medicamentos?
Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye: medicamentos bajo receta, medicamentos de venta libre y suplementos a base de hierbas.

4. ¿Cómo debo utilizar BROMADENE®?
La vía de administración de este producto es intravenosa o subcutánea.
Use BROMADENE® exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. En caso de dudas consulte nuevamente a su médico.
No consuma alcohol mientras se encuentra en tratamiento con BROMADENE®.
No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de BROMADENE® sin consultar primero con su médico.
Si su hijo usa BROMADENE®, el médico que lo atiende decidirá la forma farmacéutica y dosis correcta, según la edad y el peso de su hijo.

En la administración subcutánea, los sitios de cada inyección (muslos o abdomen) deben rotarse. Las inyecciones nuevas deben aplicarse al menos a 4cm de aplicaciones previas y nunca en áreas donde la piel esté reblandecida, eritematosa, indurada, o sobre hematomas.
Si ocurren reacciones locales luego de la administración subcutánea de BROMADENE®, se deberá aplicar una solución menos concentrada. Alternativamente, podrá considerarse el uso intravenoso.
Por lo menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de BROMADENE®.
NO INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO CON BROMADENE® SIN HABLAR PRIMERO CON SU MÉDICO.
Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

5. ¿Qué debo hacer si tomo más dosis de la usual?
Si ha recibido más BROMADENE® del que debe comuníquese con su médico de forma inmediata.
Los estudios farmacológicos sobre la seguridad cardiovascular en monos demostraron que se asocian las dosis letales IV con disminuciones en la presión arterial, aumentos en la frecuencia cardíaca, aumentos en la contractilidad y por último hipotensión terminal. En los monos, las dosis de 3,0 mg/m² (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión progresiva que comenzó a la hora y progresó hasta la muerte a las 12-14 horas luego de la administración.
No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con BROMADENE®.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

6. ¿Qué efectos adversos puede tener BROMADENE®?
Los efectos adversos descriptos con el uso de bortezomib son:
Trastornos del Sistema linfático y Sanguíneo: Anemia, coagulación intravascular diseminada (CID), linfopenia, leucopenia, neutropenia febril.
Trastornos cardíacos: angina de pecho, fibrilación auricular agravada, agitación atrial, bradicardia, paro sinusal, amiloidosis cardíaca, bloqueo atrioventricular completo, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, pericarditis, efusión pericárdica, *torsades de pointes*, taquicardia ventricular.
Trastornos auditivos y laberínticos: deterioro de la audición, vértigo.
Trastornos visuales: Diplopía, y visión borrosa, infección conjuntival, irritación.
Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, ascitis, disfagia, impacto fecal, gastroenteritis, gastritis hemorrágica, hematemesis, duodenitis hemorrágica, íleo paralítico, obstrucción del intestino grueso, obstrucción intestinal paralítica, peritonitis, obstrucción del intestino delgado, perforación del intestino grueso, estomatitis, melena, pancreatitis aguda, petequia de la mucosa oral, reflujo gastroesofágico.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: escalofríos, edema, edema periférico, eritema en el sitio de la inyección, neuralgia, dolor en el sitio de la inyección, irritación, malestar, flebitis.
Trastornos hepatobiliares: colestasis, hemorragia hepática, hiperbilirrubinemia, trombosis de la vena porta, hepatitis, insuficiencia hepática.
Trastorno del sistema inmunológico: reacción anafiláctica, hipersensibilidad a la droga, hipersensibilidad mediada por el complejo inmunológico, angioedema, edema laríngeo.
Infecciones e infestaciones: aspergilosis, bacteriemia, bronquitis, infección del tracto urinario, infección viral por herpes, listeriosis, shock séptico, toxoplasmosis, candidiasis oral, sinusitis, infección relacionada con el catéter.
Complicaciones del procedimiento, envenenamiento y lesión: fractura de huesos, hematoma subdural, complicación relacionada con el catéter.
Investigaciones: disminución del peso.
Trastornos metabólicos y nutricionales: deshidratación, hipocalcemia, hiperuricemia, hiperkalemia, hipokalemia, hiponatremia, hipernatremia.
Trastornos del sistema nervioso: ataxia, coma, disartria, disautonomía, disestesia, encefalopatía, parálisis craneal, convulsión *grand mal* (convulsión generalizada tónico-clónica), accidente cerebro vascular hemorrágico, disfunción motora, neuralgia, compresión del cordón espinal, ataque isquémico transitorio, parálisis, neuralgia post-herpética, síndrome reversible de leucoencefalopatía posterior.
Trastornos psiquiátricos: agitación, ansiedad, confusión, insomnio cambio del estado mental, trastorno psicótico, idea de suicidio.
Trastornos urinarios renales: cálculos renales, hidronefrosis bilateral, espasmo de vejiga, hematuria, cistitis hemorrágica, incontinencia urinaria, retención urinaria, insuficiencia renal (aguda y crónica), glomerulonefritis proliferativa.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía por aspiración, atelectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, disfagia, disnea, disnea por ejercicio, epistaxis, hemoptisis, hipoxia, infiltración pulmonar, efusión pleural, neumonitis, distrés respiratorio, hipertensión pulmonar.
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: urticaria, edema facial, *rash* (que puede ser prurítico), vasculitis leucocitoclástica, prurito.
Trastornos vasculares: accidente cerebro vascular, hemorragia cerebral, trombosis venosa profunda, hipertensión, embolia periférica, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.

Experiencia post-marketing
A continuación se listan las reacciones adversas a la droga clínicamente significativas que no han sido informadas anteriormente, y que se han reportado como reacciones adversas a la droga durante la experiencia post-marketing mundial con bortezomib.
Trastornos cardíacos: Obstrucción cardíaca.
Trastornos auditivos y del laberinto: Sordera bilateral.
Trastornos oculares: Neuropatía óptica, ceguera.
Trastornos gastrointestinales: Colitis isquémica.
Infecciones e infestaciones: Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), Herpes oftálmico, Herpes meningoencefalítico.
Trastornos del sistema nervioso: Síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, anteriormente RPLS).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: Síndrome Stevens-Johnson/Necrólisis epidermal tóxica (SJS/TEN), Dermatosis neuroléptica febril aguda (Síndrome de Sweet).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, **informe a su médico.**
Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso, incluso si no figura en el listado anterior.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede contactarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Biosidus, comunicándose al 0800-666-2527 (Programa de Atención para Pacientes) o al e-mail: farmacovigilancia@biosidus.com.ar

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

7. ¿Cómo debo conservar BROMADENE®?
Conservar en un lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C, y al resguardo de la luz. BROMADENE® ya reconstituido deberá administrarse dentro de las ocho horas de su preparación.

PRESENTACIONES
BROMADENE® se presenta en viales de 10 mL envasados individualmente en estuches, que contienen 3,5 mg de bortezomib en forma de un polvo o pasta blanca a blanquecina.
Cada estuche contiene 1 frasco ampolla de dosis única de 3,5 mg.

Este folleto resume la información más importante de BROMADENE®, para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

Mantenga este medicamento fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede tomar BROMADENE® hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome BROMADENE® luego de la fecha de vencimiento.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL.
NO SE LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Farmacovigilancia:
Informar cualquier evento adverso a la unidad de farmacovigilancia de **BIOSIDUS S.A.U.** Constitución 4234 (C1254ABX) Buenos Aires, Argentina (54-11) 4909-8048.
farmacovigilancia@biosidus.com.ar

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.301
BIOSIDUS S.A.U. Constitución 4234, (C1254ABX) C.A.B.A., Argentina.
Elaborado en: Nazarre 3446, C.A.B.A., Argentina.
Directora Técnica: Verónica Grimoldi, Bioquímica y Farmacéutica.

Última revisión: Noviembre 2020

BOR_8473-20_ES_01

154554

BIOSIDUS