

Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg
Bortezomib
Ficha Técnica

NOMBRE COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg (Bortezomib)

GRUPO FARMACOTERAPEUTICO

Antineoplásico

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib

Excipientes: **(Según fórmula vigente)**

FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para Solución Inyectable

PARTICULARIDADES CLÍNICAS

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, que hayan recibido previamente, al menos una terapia. Está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido, al menos una terapia previa. Está indicado como parte de la terapia combinada para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, que no han sido tratados previamente.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse y administrarse bajo la supervisión de un médico calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterapéuticos.

Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional de la salud.

Posología para el tratamiento del mieloma progresivo múltiple

Monoterapia

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra vía intravenosa o en inyección subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg / m² de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas es considerado un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Bortezomib tras una confirmación de una completa respuesta. También se recomienda que los pacientes que no logran una remisión completa reciban un total de 8 ciclos de Bortezomib.

Debe transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento para la monoterapia

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

El tratamiento con bortezomib debe ser suspendido al inicio de cualquier grado no hematológico o cualquier señal de toxicidad hematológicas de grado 4, con exclusión de la neuropatía. Una vez los síntomas de la toxicidad se han resuelto, tratamiento con Bortezomib puede ser reiniciado en un 25% de la dosis (1,3 mg / m² reducido a 1,0 mg / m²; 1,0 mg / m² reducido a 0,7 mg / m²). Si la Toxicidad no se resuelve o si se repite a la dosis más baja, debe interrumpir el uso de Bortezomib a menos que el beneficio del tratamiento supere claramente el riesgo.

Dolor neuropático y / o neuropatía periférica

Los pacientes con neuropatía severa preexistente pueden ser tratados con Bortezomib sólo después de una cuidadosa evaluación riesgo / beneficio.

Terapia combinada con doxorubicina liposomal pegilada

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra vía intravenosa o en inyección subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg / m² de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas es considerado un ciclo de tratamiento. Deberán transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

La doxorubicina liposomal pegilada se administra a 30 mg / m² en el día 4 del Tratamiento con bortezomib como una infusión intravenosa de 1 hora administrada después de la inyección de bortezomib.

Se pueden administrar hasta 8 ciclos de esta terapia combinada siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que logran una respuesta completa pueden continuar tratamiento por al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto requiere tratamiento durante más de 8 ciclos.

Combinación con dexametasona

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra vía intravenosa o en inyección subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg / m² de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas es considerado un ciclo de tratamiento. Deberán transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

La dexametasona se administra por vía oral a 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento con Bortezomib.

Los pacientes que logran una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de esta terapia de combinación pueden continuar recibiendo la misma combinación durante un máximo de 4 ciclos adicionales. Ajustes de dosis para la terapia de combinación para pacientes con mieloma múltiple progresivo

Posología para pacientes con mieloma múltiple no elegibles para trasplante de células madre

Tratamiento combinado con melfalán y prednisona

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra vía intravenosa o por Inyección subcutánea en combinación con melphalan oral y prednisona oral como se muestra en Tabla 2. Un período de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, el bortezomib es administrado dos veces a la semana los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los Ciclos 5-9, el bortezomib es administrado una vez por semana los días 1, 8, 22 y 29. Debe transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

Melfalán y prednisona deben administrarse por vía oral los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento con bortezomib. Se administran nueve ciclos de tratamiento de esta terapia de combinación.

Tabla 2: Posología recomendada para el bortezomib en combinación con melphalan y Prednisona

Twice weekly bortezomib (cycles 1-4)												
Week	1			2			3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	Day 4	Day 8	Day 11	rest period	Day 22	Day 25	Day 29	Day 32	rest period
M (9 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period
P (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period
Once weekly bortezomib (cycles 5-9)												
Week	1			2			3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1	--	--	--	Day 8	--	rest period	Day 22	--	Day 29	--	rest period
M (9 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period
P (60 mg/m ²)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	--	--	rest period	--	--	--	--	rest period

Vc=bortezomib; M=melphalan, P=prednisone

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento para terapia de combinación con melphalan y prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- Los recuentos de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9 / l$ y el recuento de neutrófilos absolutos debe ser $\geq 1.0 \times 10^9 / l$
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto hasta el grado 1 o línea de base

Alteraciones posológicas durante ciclos posteriores de terapia con bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Toxicity	Posology modification or delay
<i>Haematological toxicity during a cycle</i>	
• If prolonged Grade 4 neutropenia or thrombocytopenia, or thrombocytopenia with bleeding is observed in the previous cycle	Consider reduction of the melphalan dose by 25% in the next cycle.
• If platelet counts $\leq 30 \times 10^9/l$ or ANC $\leq 0.75 \times 10^9/l$ on a bortezomib dosing day (other than day 1)	bortezomib therapy should be withheld
• If several bortezomib doses in a cycle are withheld (≥ 3 doses during twice weekly administration or ≥ 2 doses during weekly administration)	bortezomib dose should be reduced by 1 dose level (from 1.3 mg/m ² to 1 mg/m ² , or from 1 mg/m ² to 0.7 mg/m ²)
<i>Grade ≥ 3 non-haematological toxicities</i>	Bortezomib therapy should be withheld until symptoms of the toxicity have resolved to Grade 1 or baseline. Then, bortezomib may be reinitiated with one dose level reduction (from 1.3 mg/m ² to 1 mg/m ² , or from 1 mg/m ² to 0.7 mg/m ²). For bortezomib-related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy, hold and/or modify bortezomib as outlined in Table 1.

Posología para pacientes con mieloma múltiple previamente no tratados elegibles para recibir trasplante de células madre (terapia de inducción)

Tratamiento combinado con dexametasona

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra vía intravenosa o en inyección subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg / m² de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas es considerado un ciclo de tratamiento. Deberán transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

La dexametasona se administra oralmente a 40 mg los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 de la Bortezomib ciclo de tratamiento.

Se administran cuatro ciclos de tratamiento de esta terapia de combinación.

Tratamiento combinado con dexametasona y talidomida

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra vía intravenosa o en inyección subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg / m² de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de tratamiento de 28 días. Este período de 4 semanas es considerado un ciclo de tratamiento. Deberán transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

La dexametasona se administra oralmente a 40 mg los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento con bortezomib.

La talidomida se administra por vía oral a 50 mg diarios en los días 1-14 y si se tolera la dosis es aumentado a 100 mg en los días 15 - 28, y posteriormente puede aumentarse adicionalmente hasta 200 mg diarios del ciclo 2

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

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

Posología para la terapia de combinación con bortezomib en pacientes con Mieloma múltiple previamente no tratado elegible para trasplante de células madre hematopoyéticas

Vc+ Dx	Cycles 1 to 4			
	Week	1	2	3
	Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1, 4	Day 8, 11	Rest Period
Dx 40 mg	Day 1, 2, 3, 4	Day 8, 9, 10, 11	-	

Vc+Dx+T	Cycle 1				
	Week	1	2	3	4
	Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1, 4	Day 8, 11	Rest Period	Rest Period
	T 50 mg	Daily	Daily	-	-
	T 100 mg ^a	-	-	Daily	Daily
	Dx 40 mg	Day 1, 2, 3, 4	Day 8, 9, 10, 11	-	-
	Cycles 2 to 4 ^b				
Vc (1.3 mg/m ²)	Day 1, 4	Day 8, 11	Rest Period	Rest Period	

T 200 mg ^a	Daily	Daily	Daily	Daily
Dx 40 mg	Day 1, 2, 3, 4	Day 8, 9, 10, 11	-	-

Vc=bortezomib; Dx=dexamethasone; T=thalidomide

^a Thalidomide dose is increased to 100 mg from week 3 of Cycle 1 only if 50 mg is tolerated and to 200 mg from cycle 2 onwards if 100 mg is tolerated.

^b Up to 6 cycles may be given to patients who achieve at least a partial response after 4 cycles

Ajustes posológicos en pacientes elegibles para trasplante

Para los ajustes de dosis de bortezomib, las pautas de modificación de dosis descritas para monoterapia debe darse el debido seguimiento.

Además, cuando se administra bortezomib en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, se deberían considerar las reducciones de dosis apropiadas para estos productos.

Posología para pacientes con linfoma de manto no tratado previamente (MCL)

Terapia combinada con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcRCAP)

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra vía intravenosa o en inyección subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg / m² de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido por un período de descanso de 10 días en los días 12-21. Se recomiendan seis ciclos de bortezomib, aunque para los pacientes con una respuesta documentada por primera vez en el ciclo 6, Se pueden dar dos ciclos adicionales de bortezomib. Debe transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de bortezomib.

Los siguientes medicamentos se administran el día 1 de cada ciclo de tratamiento bortezomib como infusiones intravenosas: rituximab a 375 mg / m², ciclofosfamida a 750 mg / m² y doxorubicina a 50 mg / m².

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Prednisona se administra por vía oral a 100 mg / m² en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada Ciclo de tratamiento con bortezomib.

Los ajustes de dosis durante el tratamiento para pacientes con células del manto no tratadas previamente Linfoma se deben realizar antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000 células / μl y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1.500 células / μl
- Los recuentos de plaquetas deben ser ≥ 75.000 células / μl en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g / dL
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto hasta el grado 1 o línea de base.

El tratamiento con bortezomib debe ser retenido al inicio de cualquier enfermedad no hematológica relacionada con el bortezomib \geq grado 3

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden administrarse para tratar la toxicidad hematológica. Uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos debe considerarse en caso de retrasos en la administración del ciclo. La transfusión de plaquetas

El tratamiento de la trombocitopenia debe considerarse cuando sea clínicamente apropiado.

Ajustes de dosis durante el tratamiento para pacientes con linfoma de células del manto sin tratamiento previo

Toxicity	Posology modification or delay
<i>Haematological toxicity</i>	
• \geq Grade 3 neutropenia with fever, Grade 4 neutropenia lasting more than 7 days, a platelet count $< 10,000$ cells/ μL .	Bortezomib therapy should be withheld for up to 2 weeks until the patient has an ANC ≥ 750 cells/ μL and a platelet count $\geq 25,000$ cells/ μL . • If, after bortezomib has been held, the toxicity does not resolve, as defined above, then bortezomib must be discontinued. • If toxicity resolves i.e. patient has an ANC ≥ 750 cells/ μL and a platelet count $\geq 25,000$ cells/ μL , bortezomib may be reinitiated at a dose reduced by one dose level (from 1.3 mg/m ² to 1 mg/m ² , or from 1 mg/m ² to 0.7 mg/m ²).
• If platelet counts $< 25,000$ cells/ μL . or ANC < 750 cells/ μL on a bortezomib dosing day (other than Day 1 of each cycle)	Bortezomib therapy should be withheld
<i>Grade ≥ 3 non-haematological toxicities considered to be related to bortezomib</i>	Bortezomib therapy should be withheld until symptoms of the toxicity have resolved to Grade 2 or better. Then, bortezomib may be reinitiated at a dose reduced by one dose level (from 1.3 mg/m ² to 1 mg/m ² , or from 1 mg/m ² to 0.7 mg/m ²). For bortezomib - related neuropathic pain and/or peripheral neuropathy, hold and/or modify bortezomib as outlined in Table 1.

Además, cuando se administra bortezomib en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, deben considerarse las reducciones de dosis adecuadas para estos casos.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Poblaciones especiales

Mayor

No hay evidencia que sugiera que sean necesarios ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad.

No existen estudios sobre el uso de bortezomib en pacientes ancianos con Mieloma múltiple previo sin tratamiento que son elegibles para la quimioterapia en dosis altas con células madre hematopoyéticas. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones de dosis en esta población.

En un estudio en pacientes con linfoma de manto no tratados previamente, el 42,9% y el 10,4% de los pacientes expuestos a bortezomib estaban en el rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. En pacientes con edades ≥ 75 años, ambos regímenes, VcR-CAP y R-CHOP, fueron menos tolerados

Deterioro hepático

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de dosis y deben ser tratados en la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave comenzar bortezomib a una dosis reducida de 0,7 mg / m² por inyección durante el primer tratamiento ciclo, y un aumento de la dosis posterior a 1.0 mg / m² o dosis mayor reducción a 0,5 mg / m² Pueden considerarse basadas en la tolerabilidad del paciente.

Modificación de la dosis inicial recomendada para el bortezomib en pacientes con insuficiencia hepática

Grade of hepatic impairment*	Bilirubin level	SGOT (AST) levels	Modification of starting dose
Mild	$\leq 1.0 \times$ ULN	$> \text{ULN}$	None
	$> 1.0 \times -1.5 \times$ ULN	Any	None
Moderate	$> 1.5 \times -3 \times$ ULN	Any	Reduce bortezomib to 0.7 mg/m ² in the first treatment cycle. Consider dose escalation to 1.0 mg/m ² or further dose reduction to 0.5 mg/m ² in subsequent cycles based on patient tolerability.
Severe	$> 3 \times$ ULN	Any	

Abbreviations: SGOT=serum glutamic oxaloacetic transaminase;

AST=aspartate aminotransferase; ULN=upper limit of the normal range.

* Based on NCI Organ Dysfunction Working Group classification for categorising hepatic impairment (mild, moderate, severe).

Insuficiencia renal

La farmacocinética del bortezomib no está influenciada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (Clearance de creatinina [Cr CL] > 20 ml / min / 1,73 m²); Por lo tanto, los ajustes de dosis No son necesarios para estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética del bortezomib es influida en pacientes con insuficiencia renal grave no sometidos a diálisis (Cr CL <20 ml / min / 1,73 m²). Dado que la diálisis puede reducir las concentraciones de bortezomib, el bortezomib debe ser administrado después del procedimiento de diálisis.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia del bortezomib en niños menores de 18 años no han sido establecidos.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Método de administración

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable está disponible para administración intravenosa o Administración subcutánea.

Bortezomib no debe ser administrado por otras rutas. La administración intratecal ha dado lugar a muerte.

Inyección intravenosa

Bortezomib 3,5 mg solución reconstituida se administra como un bolus de 3-5 segundos por vía intravenosa

Inyección a través de un catéter intravenoso periférico o central seguido de un lavado con Cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) solución inyectable. Deben transcurrir al menos 72 horas entre Dosis consecutivas de bortezomib.

Inyección subcutánea

Bortezomib 3,5 mg solución reconstituida se administra por vía subcutánea a través de los muslos (Derecha o izquierda) o abdomen (derecha o izquierda). La solución debe ser inyectada subcutáneamente, a un Ángulo de 45-90 °. Los sitios de inyección deben ser rotados para inyecciones sucesivas.

Si se producen reacciones en el lugar de inyección local después de la inyección subcutánea de bortezomib, aplique Solución de bortezomib menos concentrada (bortezomib 3,5 mg a reconstituir a 1 mg / ml en lugar de 2,5 mg / ml) se puede administrar por vía subcutánea o un interruptor a inyección intravenosa es recomendado.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, al boro o a cualquiera de los excipientes.
- Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y pericárdica.
- Cuando se administra bortezomib en combinación con otros medicamentos,

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Cuando se administra bortezomib en combinación con otros medicamentos, el resumen de las características del producto de estos otros medicamentos deben consultarse antes del inicio de tratamiento con bortezomib. Cuando se utiliza talidomida, se debe prestar especial atención al embarazo, haga Pruebas y prevención es necesario.

Administración intratecal

Ha habido casos fatales de administración inadvertida intratecal de bortezomib.

Bortezomib 1 mg polvo para solución inyectable es para uso intravenoso solamente, mientras que Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable es para uso intravenoso o subcutáneo.

Bortezomib no debe administrarse por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, son muy Común con el tratamiento con bortezomib. Casos de íleo han sido informados poco comúnmente. Por lo tanto, los pacientes que experimentan estreñimiento deben ser monitoreados de cerca.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Toxicidad hematológica

El tratamiento con bortezomib se asocia muy comúnmente con toxicidades hematológicas (Trombocitopenia, neutropenia y anemia). En el estudio de fase III que evaluó bortezomib (Inyectada por vía intravenosa) versus dexametasona, la toxicidad hematológica más común fue Trombocitopenia transitoria. En un estudio de Fase II, las plaquetas fueron las más bajas al día 11 de cada ciclo

Del tratamiento con bortezomib. No hubo evidencia de trombocitopenia acumulativa, incluyendo en el estudio de extensión de Fase II. En pacientes con mieloma avanzado la gravedad de la trombocitopenia fue relacionado con el recuento de plaquetas previo al tratamiento: para los recuentos plaquetarios basales $<75.000 / \mu\text{l}$, 90% de 21 de los pacientes tenían un recuento $\leq 25.000 / \mu\text{l}$ durante el estudio.

En los pacientes con MCL estudio, hubo una mayor incidencia (56,7% versus 5,8%) de Grado ≥ 3 Trombocitopenia en el grupo de tratamiento con bortezomib (VcR-CAP) en comparación con el nonbortezomib

Grupo de tratamiento (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y Prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en lo que se Incidencia de eventos hemorrágicos de todo grado (6,3% en el grupo VcR-CAP y 5,0% en el R-CHOP (VcR-CAP: 4 pacientes [1,7%], R-CHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo VcR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron transfusiones de plaquetas

Comparado con el 2,9% de los pacientes del grupo R-CHOP.

Se han descrito hemorragias gastrointestinales e intracerebrales en asociación con Bortezomib tratamiento. Por lo tanto, el recuento de plaquetas debe ser monitoreado antes de cada dosis de Bortezomib. El tratamiento con bortezomib debe ser retenido cuando el recuento plaquetario sea $<25.000 / \mu\text{l}$, en el caso de combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000 / \mu\text{l}$ el beneficio potencial del tratamiento debe ser cuidadosamente sopesado frente a los riesgos, particularmente en caso de trombocitopenia de moderada a severa y factores de riesgo para sangrado.

Los recuentos sanguíneos completos (CBC) con diferencial e incluyendo recuento de plaquetas deben ser recuentemente monitoreados durante el tratamiento con bortezomib. La transfusión de plaquetas debe realizarse cuando sea clínicamente apropiado.

En pacientes con MCL, se observó neutropenia transitoria reversible entre ciclos, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron los más bajos al día 11 de cada ciclo del tratamiento con bortezomib y se recuperó típicamente a la línea de base en el siguiente ciclo. En el estudio LYM-3002, se proporcionó soporte de factor estimulante de colonias al 78% de los pacientes en el brazo VcR-CAP y el 61% de los pacientes en el brazo R-CHOP dado que los pacientes con neutropenia tienen un riesgo de infecciones, deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de infección y tratados con prontitud.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos pueden administrarse para toxicidad hematológica según la práctica estándar local. Uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos Debe considerarse en caso de retrasos en la administración del ciclo.

Reactivación del virus herpes zoster

La profilaxis antiviral debe ser considerada en pacientes tratados con bortezomib. En el Estudio de fase III en pacientes con mieloma múltiple previamente no tratado, la incidencia global de la reactivación del

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

herpes zoster fue más frecuente en los pacientes tratados con bortezomib + Melphalan + Prednisone en comparación con Melphalan + Prednisone (14% versus 4% respectivamente). En los pacientes con MCL estudio, la incidencia de herpes zoster infección fue de 6,7%, en el brazo VcR-CAP y 1,2% en el brazo R-CHOP.

Reactivación e infección por el virus de la hepatitis B (VHB)

Cuando se utiliza rituximab en combinación con bortezomib, la detección del VHB debe realizarse en pacientes con riesgo de infección por VHB antes del inicio del tratamiento. Portadores de la hepatitis B y los pacientes con antecedentes de hepatitis B deben ser objeto de un seguimiento de laboratorio de infección activa por VHB durante y después de la combinación de rituximab

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)

Casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus John Cunningham (JC), LMP y muerte, han sido reportados en pacientes tratados con bortezomib. Pacientes diagnosticados con PML tenían terapia inmunosupresora previa o concurrente. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados dentro de los 12 meses de su primera dosis de bortezomib, los pacientes deben ser referidos a un especialista en LMP y un diagnóstico para medidas para la LMP. Suspender el bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica

El tratamiento con bortezomib es muy comúnmente asociado con neuropatía periférica, que es predominantemente sensorial. Sin embargo, en los casos de neuropatía motora severa con o sin sensibilidad neuropatía periférica la incidencia de neuropatía periférica aumenta temprano en el tratamiento y se ha observado que alcanza su máximo durante el ciclo 5.

Se recomienda que los pacientes sean cuidadosamente monitorizados para detectar síntomas de neuropatía, como sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad.

En el estudio de Fase III comparando bortezomib administrado por vía intravenosa versus subcutánea, la incidencia de eventos de neuropatía periférica de Grado ≥ 2 fue de 24%, grupo de inyección subcutánea y 41% para el grupo de inyección intravenosa ($p = 0,0124$). Grado ≥ 3 neuropatía periférica se produjo en el 6% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, comparado con el 16% en el grupo de tratamiento intravenoso ($p = 0,0264$). La incidencia de todos los grados Neuropatía periférica con bortezomib administrado por vía intravenosa fue menor en el estudio con bortezomib administrado por vía intravenosa.

Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o que empeora deben someterse a evaluación y puede requerir un cambio en la dosis, el programa o la vía de administración a subcutáneo. La neuropatía se ha administrado con cuidados de apoyo y otras terapias. El monitoreo temprano y regular de los síntomas de neuropatía emergente del tratamiento con la evaluación neurológica debe considerarse en pacientes que reciben bortezomib en combinación a medicamentos conocidos por estar asociados con neuropatía (por ejemplo, talidomida) y debe considerarse la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Además de la neuropatía periférica, puede haber una contribución de la neuropatía autonómica a algunas reacciones adversas como hipotensión postural y estreñimiento severo con íleo.

La información sobre neuropatía autonómica y su contribución a estos efectos indeseables es limitada.

Convulsiones

Las convulsiones se han comunicado infrecuentemente en pacientes sin antecedentes de convulsiones o epilepsia. Se requiere cuidado especial cuando se trata a los pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión

El tratamiento con bortezomib se asocia comúnmente con hipotensión ortostática / postural. Las reacciones adversas son de naturaleza leve a moderada y se observan durante el tratamiento.

Los pacientes que desarrollaron hipotensión ortostática sobre el bortezomib (inyectado por vía intravenosa) no tienen evidencia de hipotensión ortostática antes del tratamiento con bortezomib. La mayoría de los pacientes en tratamiento requerido para su hipotensión ortostática. Una minoría de pacientes con hipotensión experimentó eventos sincopales. La hipotensión ortostática / postural no fue aguda, relacionados con la infusión en bolo de bortezomib. El mecanismo de este evento es desconocido aunque puede ser debido a una neuropatía autonómica. La neuropatía autonómica puede estar relacionada con Bortezomib o bortezomib puede agravar una afección subyacente tal como diabetes o Neuropatía amiloide. Se recomienda precaución cuando se trata a pacientes con antecedentes de síncope o recibir medicamentos conocidos por estar asociados con hipotensión; O que están deshidratados debido a diarrea recurrente o vómitos. El manejo de la hipotensión ortostática / postural puede incluir el ajuste de los medicamentos antihipertensivos. Se debe instruir a los pacientes para recibir consejos médicos si experimentan síntomas de mareos, mareos o desmayos.

Síndrome de la Encefalopatía Reversible Posterior (PRES)

Se han reportado casos de PRES en pacientes que recibieron bortezomib. PRES es una rara, a menudo Reversible, de evolución rápida condición neurológica, que puede presentarse con convulsiones, Hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera y otros efectos visuales y neurológicos. Las imágenes cerebrales, preferentemente imágenes de resonancia magnética (MRI), se utilizan para confirmar el diagnóstico. En los pacientes que desarrollan PRES, se debe interrumpir el bortezomib.

Insuficiencia cardiaca

Se ha notificado fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante el tratamiento con bortezomib.

Retención de líquidos

Puede ser un factor predisponente para signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Pacientes con factores de riesgo para o enfermedades cardíacas existentes deben ser monitoreados de cerca.

Investigaciones de electrocardiograma

Ha habido casos aislados de prolongación del intervalo QT en los estudios clínicos, la causalidad No se ha establecido.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Trastornos pulmonares

Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de tipo desconocido como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y enfermedad respiratoria aguda Síndrome de angustia (SDRA) en pacientes que recibieron bortezomib. Algunos de estos eventos han sido fatales. Se recomienda una radiografía de tórax previa al tratamiento que sirva de base para Post-tratamiento de los cambios pulmonares.

En el caso de síntomas pulmonares nuevos o que empeoren (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica y tratar adecuadamente a los pacientes. El beneficio / riesgo debe considerarse antes de continuar el tratamiento con bortezomib.

En un ensayo clínico, dos pacientes (de 2) dan dosis altas de citarabina (2 g / m por día) por infusión continua durante 24 horas con daunorrubicina y bortezomib para recaída aguda leucemia mielógena murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia, y el estudio fue terminado.

Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal presentan deterioro que debe ser monitoreado de cerca.

Deterioro hepático

Bortezomib se metaboliza por las enzimas hepáticas. Bortezomib la exposición se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con bortezomib a dosis reducidas y estrechamente monitoreado para evaluar toxicidades.

Síndrome de lisis tumoral

Debido que bortezomib es un agente citotóxico y puede matar rápidamente las células plasmáticas malignas, pueden ocurrir complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca y toman las precauciones adecuadas.

Medicamentos concomitantes

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre bortezomib en combinación con potentes inhibidores CYP3A4. Se debe tener precaución cuando se combina bortezomib con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19. La función hepática normal debe ser confirmada y se debe tener precaución en pacientes al recibir hipoglucemiantes orales.

Reacciones Potencialmente mediadas por inmunocomplejos

Las reacciones-inmunocomplejo mediadas, como la reacción de tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa se han comunicado con poca frecuencia.

Bortezomib debe interrumpirse si se producen reacciones graves.

INTERACCIONES

Los estudios in vitro indican que bortezomib es un inhibidor débil deL citocromo P450 (CYP), isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Sobre la base de la contribución limitada (7%) de CYP2D6

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

con el metabolismo de bortezumib, el fenotipo metabolizador del CYP2D6 no se espera que afecte a la administración general de bortezumib.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluar el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, sobre la farmacocinética de bortezumib (inyectado por vía intravenosa), mostró una bortezumib media que aumentó su AUC en 35% (IC90% [1,032-1,772]) en base a los datos de 12 pacientes. Por lo tanto, pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre bortezumib en combinación con potente inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, ritonavir).

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluar el efecto de omeprazol, un potente CYP2C19 inhibidor, sobre la farmacocinética de bortezumib (inyectados por vía intravenosa), no había efecto significativo sobre la farmacocinética de bortezumib en base a datos de 17 pacientes.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluar el efecto de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, en la farmacocinética de bortezumib (inyectado por vía intravenosa), mostraron en promedio una reducción en el AUC de 45% basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de bortezumib con fuertes inductores de CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y Hierba de San Juan) no es recomendable, ya que la eficacia puede ser reducida.

En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco evaluar el efecto de la dexametasona, un más débil Inductor del CYP3A4, sobre la farmacocinética de bortezumib (inyectados por vía intravenosa), no tiene efecto significativo sobre la farmacocinética de bortezumib basado en datos de 7 pacientes. Un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluar el efecto de melfalán-prednisona en la farmacocinética de bortezumib (inyectado por vía intravenosa), mostraron en promedio un aumento del 17% del AUC sobre la base de datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos clínicos, la hipoglucemia y la hiperglucemia eran extraordinariamente y comúnmente reportados en pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes tratados con agentes antidiabéticos orales al recibir tratamiento bortezumib pueden requerir un estrecho seguimiento de sus niveles de glucosa en sangre y ajuste de la dosis de los antidiabéticos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Los pacientes masculinos y femeninos en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y durante 3 meses después del tratamiento.

Embarazo

El potencial teratogénico de bortezumib no se ha investigado a fondo.

En estudios no clínicos, bortezumib no tuvo efectos sobre el desarrollo embrionario / fetal en ratas y conejos en las dosis más altas maternalmente tolerado. Los estudios en animales para determinar los efectos de bortezumib en el parto y el desarrollo posnatal no se llevaron a cabo. Bortezumib no debe utilizarse durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento.

Si se utiliza bortezumib durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, el paciente debe ser informado del potencial de peligro para el feto.

La talidomida es una sustancia activa teratógeno humano conocido que causa grave que amenaza la vida defectos de nacimiento. 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 talidomida.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Los pacientes que recibieron bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al embarazo programa de prevención de la talidomida. Consulte el Resumen de Características del Producto de talidomida para obtener información adicional.

Amamantamiento

No se sabe si el bortezomib se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes alimentados con leche materna, la lactancia debe interrumpirse durante el tratamiento con el bortezomib.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad con bortezomib.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Bortezomib puede tener una influencia moderada sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Bortezomib puede estar asociada con la fatiga muy comúnmente, mareos comúnmente, síncope infrecuente y ortostato / hipotensión postural o visión borrosa, por lo tanto, los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas graves poco frecuentes durante el tratamiento con bortezomib incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, posterior reversible síndrome de encefalopatía, trastornos pulmonares infiltrativas difusas agudas y rara vez autonómica neuropatía. Las reacciones adversas más frecuentes durante el tratamiento con bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, fatiga, fiebre, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluyendo sensorial), dolor de cabeza, parestesia, disminución del apetito, disnea, erupciones cutáneas, herpes zoster y mialgia.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Mieloma múltiple

En general, bortezomib se administró para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes. Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y grupo de frecuencia. Frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $<1/100$); raras ($\geq 1 / 10.000$ a $<1 / 1.000$); muy raras ($<1 / 10.000$), no conocidas (no puede estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

System Organ Class	Incidence	Adverse reaction
Infections and infestations	Common	Herpes zoster (inc disseminated & ophthalmic), Pneumonia*, Herpes simplex*, Fungal infection*
	Uncommon	Infection*, Bacterial infections*, Viral infections*, Sepsis (inc septic shock)*, Bronchopneumonia, Herpes virus infection*, Meningoencephalitis herpetic [§] , Bacteraemia (inc staphylococcal), Hordeolum, Influenza, Cellulitis, Device related infection, Skin infection*, Ear infection*, Staphylococcal infection, Tooth infection*
	Rare	Meningitis (inc bacterial), Epstein-Barr virus infection, Genital herpes, Tonsillitis, Mastoiditis, Post viral fatigue syndrome
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	Rare	Neoplasm malignant, Leukaemia plasmacytic, Renal cell carcinoma, Mass, Mycosis fungoides, Neoplasm benign*
Blood and lymphatic system disorders	Very Common	Thrombocytopenia*, Neutropenia*, Anaemia*
	Common	Leukopenia*, Lymphopenia*
	Uncommon	Pancytopenia*, Febrile neutropenia, Coagulopathy*, Leukocytosis*, Lymphadenopathy, Haemolytic anaemia [§]
	Rare	Disseminated intravascular coagulation, Thrombocytosis*, Hyperviscosity syndrome, Platelet disorder NOS, Thrombocytopenic purpura, Blood disorder NOS, Haemorrhagic diathesis, Lymphocytic infiltration
Immune system disorders	Uncommon	Angioedema [§] , Hypersensitivity*
	Rare	Anaphylactic shock, Amyloidosis, Type III immune complex mediated reaction
Endocrine disorders	Uncommon	Cushing's syndrome*, Hyperthyroidism*, Inappropriate antidiuretic hormone secretion
	Rare	Hypothyroidism
Metabolism and nutrition disorders	Very Common	Decreased appetite
	Common	Dehydration, Hypokalaemia*, Hyponatraemia*, Blood glucose abnormal*, Hypocalcaemia*, Enzyme abnormality*

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

	Uncommon	Tumour lysis syndrome, Failure to thrive*, Hypomagnesaemia*, Hypophosphataemia*, Hyperkalaemia*, Hypercalcaemia*, Hyponatraemia*, Uric acid abnormal*, Diabetes mellitus*, Fluid retention
	Rare	Hypermagnesaemia*, Acidosis, Electrolyte imbalance*, Fluid overload, Hypochloroemia*, Hypovolaemia, Hyperchloroemia*, Hyperphosphataemia*, Metabolic disorder, Vitamin B complex deficiency, Vitamin B12 deficiency, Gout, Increased appetite, Alcohol intolerance
Psychiatric disorders	Common	Mood disorders and disturbances*, Anxiety disorder*, Sleep disorders and disturbances*
	Uncommon	Mental disorder*, Hallucination*, Psychotic disorder*, Confusion*, Restlessness
	Rare	Suicidal ideation*, Adjustment disorder, Delirium, Libido decreased
Nervous system disorders	Very Common	Neuropathies*, Peripheral sensory neuropathy, Dysaesthesia*, Neuralgia*
	Common	Motor neuropathy*, Loss of consciousness (inc syncope), Dizziness*, Dysgeusia*, Lethargy, Headache*
	Uncommon	Tremor, Peripheral sensorimotor neuropathy, Dyskinesia*, Cerebellar coordination and balance disturbances*, Memory loss (exc dementia)*, Encephalopathy*, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome [¶] , Neurotoxicity, Seizure disorders*, Post herpetic neuralgia, Speech disorder*, Restless legs syndrome, Migraine, Sciatica, Disturbance in attention, Reflexes abnormal*, Parosmia
	Rare	Cerebral haemorrhage*, Haemorrhage intracranial (inc subarachnoid)*, Brain oedema, Transient ischaemic attack, Coma, Autonomic nervous system imbalance, Autonomic neuropathy, Cranial palsy*, Paralysis*, Paresis*, Presyncope, Brain stem syndrome, Cerebrovascular disorder, Nerve root lesion, Psychomotor hyperactivity, Spinal cord compression, Cognitive disorder NOS, Motor dysfunction, Nervous system disorder NOS, Radiculitis, Drooling, Hypotonia
Eye disorders	Common	Eye swelling*, Vision abnormal*, Conjunctivitis*

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

	Uncommon	Eye haemorrhage*, Eyelid infection*, Eye inflammation*, Diplopia, Dry eye*, Eye irritation*, Eye pain, Lacrimation increased, Eye discharge
	Rare	Corneal lesion*, Exophthalmos, Retinitis, Scotoma, Eye disorder (inc. eyelid) NOS, Dacryoadenitis acquired, Photophobia, Photopsia, Optic neuropathy [§] , Different degrees of visual impairment (up to blindness)*
Ear and labyrinth disorders	Common	Vertigo*
	Uncommon	Dysacusis (inc tinnitus)*, Hearing impaired (up to and inc deafness), Ear discomfort*
	Rare	Ear haemorrhage, Vestibular neuronitis, Ear disorder NOS
Cardiac disorders	Uncommon	Cardiac tamponade [§] , Cardio-pulmonary arrest*, Cardiac fibrillation (inc atrial), Cardiac failure (inc left and right ventricular)*, Arrhythmia*, Tachycardia*, Palpitations, Angina pectoris, Pericarditis (inc pericardial effusion)*, Cardiomyopathy*, Ventricular dysfunction*, Bradycardia
	Rare	Atrial flutter, Myocardial infarction*, Atrioventricular block*, Cardiovascular disorder (inc cardiogenic shock), Torsade de pointes, Angina unstable, Cardiac valve disorders*, Coronary artery insufficiency, Sinus arrest
Vascular disorders	Common	Hypotension*, Orthostatic hypotension, Hypertension*
	Uncommon	Cerebrovascular accident [§] , Deep vein thrombosis*, Haemorrhage*, Thrombophlebitis (inc superficial), Circulatory collapse (inc hypovolaemic shock), Phlebitis, Flushing*, Haematoma (inc perirenal)*, Poor peripheral circulation*, Vasculitis, Hyperaemia (inc ocular)*
	Rare	Peripheral embolism, Lymphoedema, Pallor, Erythromelalgia, Vasodilatation, Vein discolouration, Venous insufficiency
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea*, Epistaxis, Upper/lower respiratory tract infection*, Cough*
	Uncommon	Pulmonary embolism, Pleural effusion, Pulmonary oedema (inc acute), Pulmonary alveolar haemorrhage [§] , Bronchospasm, Chronic obstructive pulmonary disease*, Hypoxaemia*,

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

		Respiratory tract congestion*, Hypoxia, Pleurisy*, Hiccups, Rhinorrhoea, Dysphonia, Wheezing
	Rare	Respiratory failure, Acute respiratory distress syndrome, Apnoea, Pneumothorax, Atelectasis, Pulmonary hypertension, Haemoptysis, Hyperventilation, Orthopnoea, Pneumonitis, Respiratory alkalosis, Tachypnoea, Pulmonary fibrosis, Bronchial disorder*, Hypocapnia*, Interstitial lung disease, Lung infiltration, Throat tightness, Dry throat, Increased upper airway secretion, Throat irritation, Upper-airway cough syndrome
Gastrointestinal disorders	Very Common	Nausea and vomiting symptoms*, Diarrhoea*, Constipation
	Common	Gastrointestinal haemorrhage (inc mucosal)*, Dyspepsia, Stomatitis*, Abdominal distension, Oropharyngeal pain*, Abdominal pain (inc gastrointestinal and splenic pain)*, Oral disorder*, Flatulence
	Uncommon	Pancreatitis (inc chronic)*, Haematemesis, Lip swelling*, Gastrointestinal obstruction (inc ileus)*, Abdominal discomfort, Oral ulceration*, Enteritis*, Gastritis*, Gingival bleeding, Gastroesophageal reflux disease*, Colitis (inc clostridium difficile)*, Colitis ischaemic [#] , Gastrointestinal inflammation*, Dysphagia, Irritable bowel syndrome, Gastrointestinal disorder NOS, Tongue coated, Gastrointestinal motility disorder*, Salivary gland disorder*
	Rare	Pancreatitis acute, Peritonitis*, Tongue oedema*, Ascites, Oesophagitis, Cheilitis, Faecal incontinence, Anal sphincter atony, Faecaloma*, Gastrointestinal ulceration and perforation*, Gingival hypertrophy, Megacolon, Rectal discharge, Oropharyngeal blistering*, Lip pain, Periodontitis, Anal fissure, Change of bowel habit, Proctalgia, Abnormal faeces
Hepatobiliary disorders	Common	Hepatic enzyme abnormality*
	Uncommon	Hepatotoxicity (inc liver disorder), Hepatitis*, Cholestasis
	Rare	Hepatic failure, Hepatomegaly, Budd-Chiari syndrome, Cytomegalovirus hepatitis, Hepatic haemorrhage, Cholelithiasis
	Common	Rash*, Pruritus*, Erythema, Dry skin

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Erythema multiforme, Urticaria, Acute febrile neutrophilic dermatosis, Toxic skin eruption, Toxic epidermal necrolysis [#] , Stevens-Johnson syndrome [#] , Dermatitis*, Hair disorder*, Petechiae, Ecchymosis, Skin lesion, Purpura, Skin mass*, Psoriasis, Hyperhidrosis, Night sweats, Decubitus ulcer [#] , Acne*, Blister*, Pigmentation disorder*
	Rare	Skin reaction, Jessner's lymphocytic infiltration, Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, Haemorrhage subcutaneous, Livedo reticularis, Skin induration, Papule, Photosensitivity reaction, Seborrhoea, Cold sweat, Skin disorder NOS, Erythrosis, Skin ulcer, Nail disorder
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very Common	Musculoskeletal pain*
	Common	Muscle spasms*, Pain in extremity, Muscular weakness
	Uncommon	Muscle twitching, Joint swelling, Arthritis*, Joint stiffness, Myopathies*, Sensation of heaviness
	Rare	Rhabdomyolysis, Temporomandibular joint syndrome, Fistula, Joint effusion, Pain in jaw, Bone disorder, Musculoskeletal and connective tissue infections and inflammations*, Synovial cyst
Renal and urinary disorders	Common	Renal impairment*
	Uncommon	Renal failure acute, Renal failure chronic*, Urinary tract infection*, Urinary tract signs and symptoms*, Haematuria*, Urinary retention, Micturition disorder*, Proteinuria, Azotaemia, Oliguria*, Pollakiuria
	Rare	Bladder irritation
Reproductive system and breast disorders	Uncommon	Vaginal haemorrhage, Genital pain*, Erectile dysfunction,
	Rare	Testicular disorder*, Prostatitis, Breast disorder female, Epididymal tenderness, Epididymitis, Pelvic pain, Vulval ulceration
Congenital, familial and genetic disorders	Rare	Aplasia, Gastrointestinal malformation, Ichthyosis
General disorders and administration site conditions	Very Common	Pyrexia*, Fatigue, Asthenia
	Common	Oedema (inc peripheral), Chills, Pain*, Malaise*
	Uncommon	General physical health deterioration*, Face oedema*, Injection site reaction*, Mucosal disorder*, Chest pain, Gait disturbance, Feeling

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

		cold, Extravasation*, Catheter related complication*, Change in thirst*, Chest discomfort, Feeling of body temperature change*, Injection site pain*
	Rare	Death (inc sudden), Multi-organ failure, Injection site haemorrhage*, Hernia(inc hiatus)*, Impaired healing*, Inflammation, Injection site phlebitis*, Tenderness, Ulcer, Irritability, Non-cardiac chest pain, Catheter site pain, Sensation of foreign body
Investigations	Common	Weight decreased
	Uncommon	Hyperbilirubinaemia*, Protein analyses abnormal*, Weight increased, Blood test abnormal*, C-reactive protein increased
	Rare	Blood gases abnormal*, Electrocardiogram abnormalities (inc QT prolongation)*, International normalised ratio abnormal*, Gastric pH decreased, Platelet aggregation increased, Troponin I increased, Virus identification and serology*, Urine analysis abnormal*
Injury, poisoning and procedural complications	Uncommon	Fall, Contusion
	Rare	Transfusion reaction, Fractures*, Rigors*, Face injury, Joint injury*, Burns, Laceration, Procedural pain, Radiation injuries*
Surgical and medical procedures	Rare	Macrophage activation

NOS=not otherwise specified

* Grouping of more than one MedDRA preferred term.

Postmarketing adverse reaction

De células del manto Linfoma (MCL)

El perfil de seguridad de bortezomib en 240 pacientes MCL tratados con bortezomib a 1,3 mg / m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VCR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona [R-CHOP] fue relativamente consistente a la observada en pacientes con mieloma múltiple. Las Reacciones adversas a medicamentos adicionales identificadas asociadas con el uso de la terapia de combinación (VCR-CAP) fueron infección de la hepatitis B (< 1%) y la isquemia de miocardio (1,3%). La incidencia de estos eventos similares, indicaron que estas reacciones adversas a los medicamentos no son atribuibles al bortezomib solamente.

Las diferencias notables en la población de pacientes MCL, en comparación con los pacientes en estudios de mieloma múltiple con una incidencia $\geq 5\%$ superior de las reacciones adversas

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

hematológicas fueron Neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia, trastornos de la neuropatía, la hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis.

Reacciones adversas a los medicamentos identificados como los que tienen una incidencia $\geq 1\%$, similar o superior en el brazo VCR-CAP y con al menos una posible o probable relación causal con componentes del brazo VCR-CAP, se enumeran a continuación. También se incluyen reacciones identificadas en el brazo VCR-CAP que fueron considerados por los investigadores de tener al menos una posible o probable relación causal con bortezomib basados en datos históricos de los múltiples estudios de mieloma.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por órganos y sistemas y grupo de frecuencia. 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 ($<1 / 10.000$), no conocidas (no puede ser estimada a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Reacciones adversas en pacientes con linfoma de células del manto tratados con VcRCAP

System Organ Class	Incidence	Adverse reaction
Infections and infestations	Very Common	Pneumonia*
	Common	Sepsis (inc septic shock)*, Herpes zoster (inc disseminated & ophthalmic), Herpes virus infection*, Bacterial infections*, Upper/lower respiratory tract infection*, Fungal infection*, Herpes simplex*
	Uncommon	Hepatitis B, Infection*, Bronchopneumonia
Blood and lymphatic system disorders	Very Common	Thrombocytopenia*, Febrile neutropenia, Neutropenia*, Leukopenia*, Anaemia*, Lymphopenia*
	Uncommon	Pancytopenia*
Immune system disorders	Common	Hypersensitivity*
	Uncommon	Anaphylactic reaction
Metabolism and nutrition disorders	Very Common	Decreased appetite
	Common	Hypokalaemia*, Blood glucose abnormal*, Hyponatraemia*, Diabetes mellitus*, Fluid retention
	Uncommon	Tumour lysis syndrome
Psychiatric disorders	Common	Sleep disorders and disturbances*
Nervous system disorders	Very Common	Peripheral sensory neuropathy, Dysaesthesia*, Neuralgia*
	Common	Neuropathies*, Motor neuropathy*, Loss of consciousness (inc syncope), Encephalopathy*, Peripheral sensorimotor neuropathy, Dizziness*, Dysgeusia*, Autonomic neuropathy
	Uncommon	Autonomic nervous system imbalance
Eye disorders	Common	Vision abnormal*
	Common	Dysacusis (inc tinnitus)*

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Ear and labyrinth disorders	Uncommon	Vertigo*, Hearing impaired (up to and inc deafness)
Cardiac disorders	Common	Cardiac fibrillation (inc atrial), Arrhythmia*, Cardiac failure (inc left and right ventricular)*, Myocardial ischaemia, Ventricular dysfunction*
	Uncommon	Cardiovascular disorder (inc cardiogenic shock)
Vascular disorders	Common	Hypertension*, Hypotension*, Orthostatic hypotension
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Common	Dyspnoea*, Cough*, Hiccups
	Uncommon	Acute respiratory distress syndrome, Pulmonary embolism, Pneumonitis, Pulmonary hypertension, Pulmonary oedema (inc acute)
Gastrointestinal disorders	Very Common	Nausea and vomiting symptoms*, Diarrhoea*, Stomatitis*, Constipation
	Common	Gastrointestinal haemorrhage (inc mucosal)*, Abdominal distension, Dyspepsia, Oropharyngeal pain*, Gastritis*, Oral ulceration*, Abdominal discomfort, Dysphagia, Gastrointestinal inflammation*, Abdominal pain (inc gastrointestinal and splenic pain)*, Oral disorder*
	Uncommon	Colitis (inc clostridium difficile)*
Hepatobiliary disorders	Common	Hepatotoxicity (inc liver disorder)
	Uncommon	Hepatic failure
Skin and subcutaneous tissue disorders	Very Common	Hair disorder*
	Common	Pruritus*, Dermatitis*, Rash*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Muscle spasms*, Musculoskeletal pain*, Pain in extremity
Renal and urinary disorders	Common	Urinary tract infection*
General disorders and administration site conditions	Very Common	Pyrexia*, Fatigue, Asthenia
	Common	Oedema (inc peripheral), Chills, Injection site reaction*, Malaise*
Investigations	Common	Hyperbilirubinaemia*, Protein analyses abnormal*, Weight decreased, Weight increased

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Reactivación del virus del herpes zoster

Se administró profilaxis antiviral a 26% de los pacientes en el brazo Vc + M + P. La incidencia de herpes zoster entre los pacientes en el grupo de tratamiento Vc + M + P fue del 17% para los pacientes no administrados profilaxis antivirales frente al 3% para los pacientes administrados profilaxis antiviral.

Neuropatía periférica en regímenes de combinación

En ensayos en los que bortezomib se administró como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona, y dexametasona-talidomida, la incidencia de la neuropatía periférica en los regímenes de combinación se presenta en la siguiente tabla:

	combination with dexamethasone		combination with dexamethasone-thalidomide	
	VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx (N=130)
Incidence of PN (%)				
All GradePN	3	15	12	45
≥ Grade 2 PN	1	10	2	31
≥ Grade 3 PN	< 1	5	0	5
Discontinuation due to PN (%)	< 1	2	1	5

VDDx=vincristine, doxorubicin, dexamethasone; VcDx= bortezomib, dexamethasone; TDx=thalidomide, dexamethasone; VcTDx bortezomib, thalidomide, dexamethasone; PN=peripheral neuropathy

Note: Peripheral neuropathy included the preferred terms: neuropathy peripheral, peripheral motor neuropathy, peripheral sensory neuropathy, and polyneuropathy.

Pacientes de edad avanzada con MCL

42,9% y 10,4% de los pacientes en el brazo de VCR-CAP estaban en el rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. Aunque en los pacientes de edad ≥ 75 años, tanto VCR-CAP y R-CHOP fueron menos toleradas, la tasa de eventos adversos graves en los grupos VCR-PAC fue del 68%, en comparación a 42% en el grupo R-CHOP.

Diferencias notables en el perfil de seguridad de bortezomib administraron por vía subcutánea frente a vía intravenosa como un solo agente, en los pacientes del estudio de fase III que recibieron bortezomib subcutánea y se compararon a administración intravenosa tenían 13% menor incidencia global de tratamiento emergente adverso.

La repetición del tratamiento de los pacientes con mieloma múltiple en recaída

En un estudio en el que bortezomib retratamiento se administró en 130 pacientes con recaída de mieloma múltiple, que previamente tenía al menos una respuesta parcial frente a una que contiene régimen con bortezomib, los efectos adversos más comunes en todo grado que se producen en al menos 25% de los pacientes eran trombocitopenia (55%), neuropatía (40%), anemia (37%), diarrea (35%), y estreñimiento (28%). ≥ 3 neuropatía periférica Todo neuropatía periférica grado y grado eran observados en 40% y 8,5% de los pacientes, respectivamente.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Sobredosis

En los pacientes, la sobredosis de más del doble de la dosis recomendada se ha asociado con el inicio agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia con desenlace fatal.

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis bortezomib. En el caso de sobredosis, los signos vitales del paciente deben ser monitoreados y cuidados de soporte apropiado para mantener la presión arterial (tales como fluidos, compresores, y / o agentes inotrópicos) y temperatura corporal.

Propiedades farmacológicas

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor del proteasoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la quimotripsina, la actividad del proteasoma 26S en células de mamífero. El proteasoma 26S es una proteína grande que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía de la ubiquitina-proteasoma juega un papel esencial en la regulación de la renovación de las proteínas específicas, con lo que el mantenimiento de la homeostasis dentro de las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis específica y afecta múltiples cascadas de señalización dentro de la célula, resultando en la muerte de células cancerosas.

Bortezomib es altamente selectiva para el proteasoma. La cinética de la inhibición del proteasoma se evaluó in vitro, y bortezomib se demostró disociarse del proteasoma, lo que demuestra que la inhibición del proteasoma por bortezomib es reversible.

La inhibición del proteasoma mediada afecta células cancerosas en un número de maneras, incluyendo, pero no limitado a, la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y factor nuclear kappa B (NF-kB) de activación. La inhibición de los resultados del proteasoma en células la detención del ciclo y la apoptosis. NF-kB es un factor de transcripción cuya activación se requiere para muchos aspectos de la génesis tumoral, incluyendo el crecimiento y la supervivencia celular, la angiogénesis y la metástasis. En el mieloma, el bortezomib afecta a la capacidad de las células de mieloma para interactuar con el microambiente de la médula ósea.

Los experimentos han demostrado que bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos celulares de cáncer y que las células cancerígenas son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteasoma que las células normales. Bortezomib causa una reducción del crecimiento del tumor in vivo en muchos modelos de tumor, incluyendo mieloma múltiple.

Los datos de in vitro, ex vivo, y modelos animales con bortezomib sugieren que aumenta la diferenciación de osteoblastos y la actividad e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos han sido observados en pacientes con mieloma múltiple afectado por una enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib.

Propiedades farmacocinética

Absorción:

Después de la administración intravenosa en bolo de un 1,0 mg / m² y 1,3 mg / m² dosis a 11 pacientes con mieloma múltiple y el aclaramiento de creatinina con valores mayores de 50 ml / min, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de bortezomib fue de 57 y 112 ng / ml, respectivamente. En las dosis posteriores, las concentraciones plasmáticas máximas medias observadas variaron desde 67 hasta 106 ng / ml para la 1,0 mg / m² dosis y 89 a 120 ng / ml para la 1,3 mg / m² dosis.

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Después de un bolo intravenoso o inyección subcutánea de una 1,3 mg / m² dosis a los pacientes con mieloma múltiple (n = 14 en el grupo de administración intravenosa, n = 17 en el grupo subcutánea), el total de la exposición sistémica tras la administración de dosis repetidas (AUC último) fue equivalente para subcutánea y administraciones intravenosas. La C_{max} después de la administración subcutánea (20,4 ng / ml) era menor que la intravenosa (223 ng / ml). El AUC última relación de la media geométrica era 0,99 y el 90% intervalos de confianza fueron 80,18% -122,80%.

Distribución

El volumen de distribución media (V_d) de bortezomib varió de 1659 l a 3294 tras la administración simple o dosis repetidas de 1,0 mg / m² o 1.3 mg / m² a pacientes con mieloma múltiple esto sugiere que bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión promedio a proteínas in vitro fue de 82,9% en el plasma humano. La fracción de bortezomib unido a proteínas plasmáticas no era dependiente de la concentración.

Metabolismo

Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos y citocromo P450 cDNA-expresado humana isoenzimas indican que el bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación por el citocromo P450 enzimas, 3A4, 2C19 y 1A2. La principal vía metabólica es desboronación para formar dos metabolitos desboronado que posteriormente se someten a hidroxilación a varios metabolitos.

Eliminación

La eliminación promedio de vida media (t_{1/2}) de bortezomib en dosis múltiples varió de 40-193 horas. Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera, el aclaramiento corporal total fue de 102 y 112 l / h después de la primera dosis para las dosis de 1,0 mg / m² y 1,3 mg / m², respectivamente, y varió entre 15 y 32 l / h y de 18 a 32 l / h en la siguiente dosis posteriores para las dosis de 1,0 mg / m² y 1,3 mg / m², respectivamente.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

Duración

Los viales sin abrir de Bortezomib para inyección son estables hasta la fecha indicada en el paquete cuando se almacena en el envase original protegido de la luz.

Bortezomib para inyección no contiene ningún conservante antimicrobiano.

Reconstituido, Bortezomib para inyección debe administrarse dentro de las 8 horas de preparación. Cuando se reconstituye como se indica, Bortezomib para inyección puede ser almacenado por debajo de 30 ° C.

El material reconstituido puede ser almacenado en el vial original y / o la jeringa antes de administración. El producto puede ser almacenado por hasta 8 horas en una jeringa; tiempo, sin embargo total de almacenamiento para el material reconstituido no debe exceder de 8 horas cuando se expone a la luz interior normal

Precauciones para el almacenamiento

Mantenga todos los medicamentos fuera del alcance de los niños

Dr. Reddy's Laboratories Chile SpA
Bozored Liofilizado para Solución Inyectable 3,5 mg

Bortezomib es un agente citotóxico. Por lo tanto, se debe tener precaución durante la manipulación y preparación de bortezomib. El uso de guantes y ropa protectora para evitar el contacto con la piel es recomendado.

La técnica aséptica debe ser estrictamente observado durante todo el manejo de bortezomib, ya que no contiene conservantes.

Ha habido casos fatales de la administración intratecal inadvertida de bortezomib.

bortezomib 3,5 mg polvo para solución para inyección es para uso intravenoso o subcutáneo.

Bortezomib no debe ser administrado por vía intratecal.

Instrucciones para la reconstitución

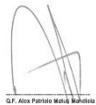
Bortezomib debe ser reconstituido por un profesional de la salud.

Inyección intravenosa

Cada vial de 10 ml de bortezomib debe ser reconstituido con 3,5 ml de cloruro de sodio 9 mg / ml (0,9%) solución inyectable. Disolución del polvo liofilizado se completa en menos de 2 minutos.

Después de la reconstitución, cada ml de solución contiene 1 mg bortezomib. La solución reconstituida es transparente e incolora, con un pH final de 4 a 7.

La solución reconstituida debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Si se observa alguna decoloración o partícula, la reconstituida solución debe ser desechado.



Elaborado por: QF Alex Matus Mandiola
Asesor Técnico
Dr Reddy's Laboratories Chile SpA