SIMBIOTE®
BORTEZOMIB 3,5 MG
POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Uso intravenoso o subcutáneo.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos.
Código ATC: L01XG01.

INDICACIONES:
Simbiote® en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas.
Simbiote® está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de células madre hematopoyéticas.
Simbiote® está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos para recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de células madre hematopoyéticas.
Simbiote® está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de células madre hematopoyéticas.

ADVERTENCIAS:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:
Mecanismo de acción
Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica.
Bortezomib es muy selectivo para el proteosoma. En concentraciones de 10 micromolar (μM), no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1.500 veces superior a la que muestra por la siguiente enzima preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado in vitro, y se ha demostrado que Bortezomib se disocia del proteosoma con una $t_{1/2}$ de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por Bortezomib es reversible.
La inhibición del proteosoma mediada por Bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B (NF-kB). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF-kB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorogénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. En el mieloma, Bortezomib altera la capacidad de las células mielomastosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea.
Los experimentos realizados demuestran que Bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas y que las células cancerosas, son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. Bortezomib reduce el crecimiento tumoral in vivo en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple.
Datos in vitro y ex-vivo de modelos de animales tratados con Bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con Bortezomib.

FARMACOCINÉTICA:
Absorción
Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 miligramo/m^2 y 1,3 miligramo/m^2 a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 mililitros/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de Bortezomib fueron 57 y 112 nanogramos/mililitro, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,0 miligramo/m^2 y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/m^2.

Distribución
La media del volumen de distribución (Vd) de Bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de 1,0 miligramo/m^2 o 1,3 miligramos/m^2 a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del Bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo/mililitro, la unión in vitro a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9%.
La fracción de Bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

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

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

Poblaciones especiales
Insuficiencia hepática
El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluada en un estudio fase I durante el primer ciclo de tratamiento, que incluyó a 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de Bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m^2.
Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modifica el AUC de Bortezomib normalizada por dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizada por dosis se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis de inicio más baja en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados.

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
El tratamiento con Simbiote® se debe iniciar bajo la supervisión de un médico calificado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, Simbiote® puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. Simbiote® debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)
- *Monoterapia*
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Simbiote® después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con Simbiote®. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia
El tratamiento con Simbiote® deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Simbiote® con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m^2 deben reducirse a 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 debe reducirse a 0,7 mg/m^2). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Simbiote®, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica
En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib, se adoptarán las medidas expuestas en la Tabla 1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente sólo podrán ser tratados con Simbiote® tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

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

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

*Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.
** Actividades instrumentales de la Vida Diaria: se refieren a preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc.
*** Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria: se refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

-Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m^2 de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m^2 el día 4 del ciclo de tratamiento con Simbiote®, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Simbiote®.
Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.
Para más información con respecto a doxorubicina liposomal pegilada, ver la correspondiente ficha técnica o resumen de las características del producto.

-Combinación con dexametasona
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de Simbiote®.
Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.
Para más información con respecto a dexametasona, ver el prospecto correspondiente o del producto.

-Ajustes de la dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión
Si desea información sobre los ajustes de la dosis de Simbiote® en tratamiento combinado, siga las instrucciones para la modificación de la dosis que se describen en el apartado anterior sobre la monoterapia.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir un trasplante de células madre
Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona
Simbiote® se administra por vía intravenosa en combinación con melfalán y prednisona oral como se muestra en la Tabla 2. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, Simbiote® se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Simbiote® se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®. Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de Simbiote®.
Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

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

Simbiote® dos veces a la semana (ciclos 1-4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
SIM (1,3 mg/m^2)	Día 1	---	---	Día 4	Día 8	Día 11	Periodo de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Periodo de descanso
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Periodo de descanso	--	--	--	–	Periodo de descanso
Simbiote® una vez a la semana (ciclos 5-9)												
Semana	1				2		3	4		5		6
SIM (1,3 mg/m^2)	Día 1	--	–	--	Día 8		Periodo de descanso	Día 22		Día 29		Periodo de descanso
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--		Periodo de descanso	--		--		Periodo de descanso

SIM = Simbiote®; M = melfalán, P = prednisona

-Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melfalán y prednisona
Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:
•El recuento de plaquetas debe ser ≥ 70 x 10^9/L y el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,0 x 10^9/L
•Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

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

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica durante un ciclo • Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia	Considerar una reducción de la dosis de melfalán de un 25% en el siguiente ciclo.
• Si en una dosis diaria de Simbiote® el recuento de plaquetas es ≤ 30 x 10^9/L o ANC ≤ 0,75 x 10^9/L (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote®.
• Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Simbiote® (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Se debe reducir la dosis de Simbiote® en nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2).
Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote® hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con Simbiote® con una reducción del nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2). Para el dolor neuropático relacionado con Simbiote® y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Simbiote® como se explica en la Tabla 1.

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

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

-Tratamiento de combinación con dexametasona
Simbiote® 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Simbiote®.
Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

-Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Simbiote®.
Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2 (ver Tabla 4).
Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban dos ciclos adicionales.

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

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

SIM = Simbiote®; Dx = dexametasona; T = talidomida
[a] La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.
[b] En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento.

-Ajustes de la dosis en pacientes que sean candidatos a recibir un trasplante
Para los ajustes de dosis de Simbiote® se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia.
Además, cuando Simbiote® se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos productos de acuerdo con las recomendaciones del Prospecto de cada Producto.

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

- Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (SIMR-CAP)
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de Simbiote®, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de Simbiote®. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de Simbiote® de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m^2, ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m^2 y doxorubicina a dosis de 50 mg/m^2.
Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m^2 en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de Simbiote®.

-Ajustes de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados
Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:
• El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000 células/μL y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1.500 células/μL.
• El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 células/μL en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico.
• Hemoglobina ≥ 8 g/dL.
• Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

El tratamiento con Simbiote® se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado ≥ 3 relacionada con Simbiote® o de toxicidad hematológica de Grado ≥ 3. Para ajustes de dosis, ver la Tabla 5 a continuación.
De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.
Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

Tabla 5: Ajuste de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados.

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad Hematológica	
• Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/μL.	El tratamiento con Simbiote® se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC ≥ 750 células/μL • Y recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/μL. • Si, después de haber interrumpido Simbiote®, la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender Simbiote®. • Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC ≥ 750 células/μL y un recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/μL se puede iniciar de nuevo Simbiote® con una reducción de un 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).
• Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo) de Simbiote® el recuento de plaquetas es < 25.000 células/μL o ANC < 750 células/μL.	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote®.
Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas con Simbiote®.	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote® hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo Simbiote® con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2). Para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica relacionados con Simbiote®, mantenga y/o modifique Simbiote® como se explica en la Tabla 1.

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

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto.
No hay estudios sobre el uso de Bortezomib en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de células madre hematopoyéticas.
Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.
En un estudio en linfoma de células del manto en pacientes no tratados previamente, el 42,9% y el 10,4% de los pacientes expuestos a Bortezomib estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. En pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes, Bortezomib R-CAP así como R-CHOP, fueron menos tolerados.

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con Simbiote® con una dosis reducida de 0,7 mg/m^2 por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m^2 o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m^2 en función de la tolerabilidad del paciente.

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

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

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámica oxaloacética sérica;
AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal.
*De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

Insuficiencia renal
La farmacocinética de Bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 20 mL/min/1,73 m^2), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de Bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr < 20 mL/min/1,73 m^2). Se debe administrar Simbiote® después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib.

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

Reconstitución/preparación para su administración
Reconstituir sólo con cloruro de sodio al 0,9%, utilizando una técnica aséptica. El producto reconstituido obtenido debe ser una solución clara levemente amarillenta.
Diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9% se utilizan para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración.
La concentración de la solución de Simbiote® reconstituida para la administración subcutánea (2,5 mg/mL) es mayor que la concentración de la solución reconstituida de Simbiote® para la administración intravenosa (1 mg/mL). Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.

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

Tabla 7: Volumen de reconstitución y concentración final.

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

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

• Administración Intravenosa (concentración de Bortezomib 1 mg/mL):
$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{) x ASC del paciente (m}^2\text{)}}{1\text{ mg/ mL}} = \text{Volumen total a ser administrado}$$

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

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

- Descarte
Simbiote® 3,5 mg es para uso en dosis única. Cualquier sobrante debe ser descartado siguiendo los procedimientos de descarte aprobados.
- Estabilidad
La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de la preparación. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, su uso, almacenamiento y condiciones de uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, la solución reconstituida es estable durante 8 horas a temperatura menor a 30 °C almacenada en su vial original, con un tiempo total de almacenamiento para el medicamento reconstituido no superior a 8 horas antes de la administración.
Simbiote® es para un solo uso. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse en conformidad con los requisitos locales.
Simbiote® se debe administrar únicamente por vía intravenosa.
La solución reconstituida se administra en un bolo intravenoso de 3-5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 miligramos/mililitro (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyectables. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Cuando Simbiote® se administra en combinación con otros medicamentos, consultar el Prospecto del Producto de estos medicamentos para sus instrucciones de administración.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo, al boro o a alguno de los excipientes.
Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.
Cuando Simbiote® se administre en combinación con otros medicamentos, el Prospecto del Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

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

Administración intratecal
Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Simbiote®. Simbiote® se debe administrar únicamente por vía intravenosa o subcutánea. Simbiote® no se debe administrar por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal
La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Simbiote®. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica
El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios publicados con pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con Bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el día 11 de cada ciclo de tratamiento con Simbiote® y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial < 75.000/microlitro (μL), el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento ≤ 25.000/microlitro (μL) durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/microlitro (μL); en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/microlitro (μL), sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de ≤ 25.000 /μL durante el estudio.

En pacientes con LCM (estudio publicado), hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con Bortezomib (VcR-CAP) comparado con el grupo no tratado con Bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo VcR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (VcR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; RCHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo VcR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron trasfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes del grupo R-CHOP.
Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de Bortezomib. El tratamiento con Bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/microlitro (μL) o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es ≤ 30.000/microlitro (μL). Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.
Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la trasfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.
En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. En el otro estudio publicado, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo VcR-CAP y al 61% de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster
Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Simbiote®.
En un estudio Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con Bortezomib+Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona (14% versus 4% respectivamente).
En pacientes con LCM, la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo VcR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP.

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

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

Neuropatía periférica
El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.
Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.
En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis o la pauta de Simbiote®. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.
Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben Simbiote® en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.
Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

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

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

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)
Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomib. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente Imágenes por Resonancia Magnética (IRM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Simbiote®.

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

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

Trastornos pulmonares
Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en pacientes en tratamiento con Bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.
En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con Simbiote®.
En un ensayo clínico publicado, a dos pacientes se les administró mediante perfusión continua dosis altas de citarabina (2 gramos/m^2 por día) con daunorubicina y Bortezomib durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mielógena aguda, produciéndose la muerte en el curso del tratamiento debido a un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) temprano y el estudio fue cerrado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 gramos/m^2 por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal
Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia.

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

Acontecimientos hepáticos
En pacientes que reciben Simbiote® y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

Síndrome de lisis tumoral
Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y células del LCM con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral.
Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Medicamentos concomitantes
Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19.
Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios in vitro indican que Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de Bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.
En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), se observó un incremento medio de la AUC para Bortezomib del 35% (CI90% [1,032 a 1,772]) basado en datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre Bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, ritonavir).
En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa) de omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19 basado en datos de 17 pacientes, se observó que no hubo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de Bortezomib.
Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa) de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de Bortezomib del 45% basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de Bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida.
En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), de dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de Bortezomib basado en datos de 7 pacientes.
Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de melfalán-prednisona sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), mostró un aumento medio de la AUC para Bortezomib del 17 % basado en datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.
Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con Simbiote®, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

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

Embarazo
No se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratógeno de Bortezomib.
En estudios no clínicos, Bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado.
Simbiote® no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con Simbiote®.
Si se decide usar Simbiote® durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.
Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratógenos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban Simbiote® en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. Consultar el Prospecto del Producto de la talidomida para información adicional.

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

Fertilidad
No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib.

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

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

Tabla de reacciones adversas

Mieloma Múltiple
Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 8, fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con Bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m^2 e incluidos en la Tabla 8. En total, Simbiote® fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes.
A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.
Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Tabla 8: Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Simbiote® en monoterapia o en combinación.

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética#, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Microangiopatía trombótica (incluye púrpura trombocitopénica) #, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema#, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endócrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatosis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson# , Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito#, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco frecuentes	Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible#, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía , Síndrome de Guillain-Barré#, Polineuropatía desmielinizante#
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Chalazión#, Blefaritis# , Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica#, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco#, Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular#, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar#, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, Íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica#, Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd- Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA
\# Reacción adversa postcomercialización

Linfoma de Células del Manto (LCM)
El perfil de seguridad publicado de Bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m^2 en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (VcR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [RCHOP] fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (VcR-CAP) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento es indicativa de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a Simbiote®. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un ≥ 5% superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar.
A continuación, en la tabla 9 se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia ≥ 1%, incidencia similar o superior en el brazo VcR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo VcR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo VcR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con Simbiote® en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple.

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

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

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus Herpes*, Infecciones bacterianas*, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Infección fúngica*, Herpes simple*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, Infección*, Bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Tos*, Hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estomatitis*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Adelgazamiento, Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía*, Neuropatía periférica sensitivomotora, Mareo*, Disgeusia*, Neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

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

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

VAD = vincristina, adriamicina, dexametasona; VcDx = Bortezomib, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; VcTDx = Bortezomib, talidomida, dexametasona; NP = neuropatía periférica
Nota: Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva, y polineuropatía.

Linfoma de células del manto
En un estudio publicado en que Bortezomib se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 11: Incidencia de neuropatía periférica en el estudio publicado por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica.

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

VcR-CAP = Bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; NP = Neuropatía periférica.
Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, y neuropatía periférica sensitivomotora.

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

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Conservar entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

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

PRESENTACIONES:
Simbiote® se presenta en frascos ampolla. Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib (activo) y manitol.
Cada estuche contiene 1 unidad de Simbiote® acompañada de un prospecto aprobado.

SOBREDOSIS:
La sobredosis en los pacientes, con más del doble de la dosis recomendada, ha sido asociada con el comienzo agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia con desenlace fatal. Para estudios preclínicos farmacológicos de seguridad cardiovascular, ver sección 5.3.
No hay ningún antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib. En caso de sobredosis, deben ser supervisadas las constantes vitales del paciente y dar un cuidado de soporte apropiado para mantener la tensión arterial (como líquidos, hipertensores, y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:
- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.501

IMA LABORATORIOS
ELABORADO EN:
Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Farmacéutica Alejandra I. Fernandes M.N. Nº 12.674.

Fecha de última revisión: Octubre 2023.

20575 V02

SIMBIOTE®
BORTEZOMIB 3,5 MG
POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE

Venta bajo receta archivada
Industria Argentina

Uso intravenoso o subcutáneo.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos.
Código ATC: L01XG01.

INDICACIONES:
Simbiote® en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas.
Simbiote® está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de células madre hematopoyéticas.
Simbiote® está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos para recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de células madre hematopoyéticas.
Simbiote® está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de células madre hematopoyéticas.

ADVERTENCIAS:

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:
Mecanismo de acción
Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica.
Bortezomib es muy selectivo para el proteosoma. En concentraciones de 10 micromolar (µM), no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1.500 veces superior a la que muestra por la siguiente enzima preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado in vitro, y se ha demostrado que Bortezomib se disocia del proteosoma con una $t_{1/2}$ de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por Bortezomib es reversible.
La inhibición del proteosoma mediada por Bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B (NF-kB). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF-kB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorogénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. En el mieloma, Bortezomib altera la capacidad de las células mielomastosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea.
Los experimentos realizados demuestran que Bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas y que las células cancerosas, son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. Bortezomib reduce el crecimiento tumoral in vivo en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple.
Datos in vitro y ex-vivo de modelos de animales tratados con Bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con Bortezomib.

FARMACOCINÉTICA:
Absorción
Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 miligramo/m^2 y 1,3 miligramo/m^2 a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 mililitros/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de Bortezomib fueron 57 y 112 nanogramos/mililitro, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,0 miligramo/m^2 y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/m^2.

Distribución
La media del volumen de distribución (Vd) de Bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de 1,0 miligramo/m^2 o 1,3 miligramos/m^2 a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del Bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo/mililitro, la unión in vitro a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9%.
La fracción de Bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

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

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

Poblaciones especiales
Insuficiencia hepática
El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluada en un estudio fase I durante el primer ciclo de tratamiento, que incluyó a 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de Bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m^2.
Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modifica el AUC de Bortezomib normalizada por dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizada por dosis se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis de inicio más baja en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados.

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

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

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
El tratamiento con Simbiote® se debe iniciar bajo la supervisión de un médico calificado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, Simbiote® puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. Simbiote® debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)
- *Monoterapia*
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Simbiote® después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con Simbiote®. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.

Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia
El tratamiento con Simbiote® deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Simbiote® con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m^2 deben reducirse a 1,0 mg/m^2; 1,0 mg/m^2 debe reducirse a 0,7 mg/m^2). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Simbiote®, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica
En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib, se adoptarán las medidas expuestas en la Tabla 1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente sólo podrán ser tratados con Simbiote® tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

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

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

*Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.
** Actividades instrumentales de la Vida Diaria: se refieren a preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc.
*** Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria: se refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postrado en cama.

-Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m^2 de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con Simbiote®, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Simbiote®.
Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.
Para más información con respecto a doxorubicina liposomal pegilada, ver la correspondiente ficha técnica o resumen de las características del producto.

-Combinación con dexametasona
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de Simbiote®.
Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.
Para más información con respecto a dexametasona, ver el prospecto correspondiente o del producto.

-Ajustes de la dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión
Si desea información sobre los ajustes de la dosis de Simbiote® en tratamiento combinado, siga las instrucciones para la modificación de la dosis que se describen en el apartado anterior sobre la monoterapia.

Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir un trasplante de células madre
Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona
Simbiote® se administra por vía intravenosa en combinación con melfalán y prednisona oral como se muestra en la Tabla 2. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, Simbiote® se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Simbiote® se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®. Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de Simbiote®.
Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

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

Simbiote® dos veces a la semana (ciclos 1-4)												
Semana	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
SIM (1,3 mg/m^2)	Día 1	---	---	Día 4	Día 8	Día 11	Periodo de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Periodo de descanso
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Periodo de descanso	--	--	--	–	Periodo de descanso
Simbiote® una vez a la semana (ciclos 5-9)												
Semana	**1**				**2**		**3**	**4**		**5**		**6**
SIM (1,3 mg/m^2)	Día 1	--	–	--	Día 8		Periodo de descanso	Día 22		Día 29		Periodo de descanso
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--		Periodo de descanso	--		--		Periodo de descanso

SIM = Simbiote®; M = melfalán, P = prednisona

-Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melfalán y prednisona
Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:
•El recuento de plaquetas debe ser ≥ 70 x 10^9/L y el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,0 x 10^9/L
•Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

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

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica durante un ciclo • Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia	Considerar una reducción de la dosis de melfalán de un 25% en el siguiente ciclo.
• Si en una dosis diaria de Simbiote® el recuento de plaquetas es ≤ 30 x 10^9/L o ANC ≤ 0,75 x 10^9/L (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote®.
• Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Simbiote® (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Se debe reducir la dosis de Simbiote® en nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2).
Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote® hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con Simbiote® con una reducción del nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2). Para el dolor neuropático relacionado con Simbiote® y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Simbiote® como se explica en la Tabla 1.

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

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

-Tratamiento de combinación con dexametasona
Simbiote® 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Simbiote®.
Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

-Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Simbiote®.
Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2 (ver Tabla 4).
Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban dos ciclos adicionales.

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

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

SIM = Simbiote®; Dx = dexametasona; T = talidomida
[a] La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.
[b] En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento.

-Ajustes de la dosis en pacientes que sean candidatos a recibir un trasplante
Para los ajustes de dosis de Simbiote® se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia.
Además, cuando Simbiote® se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos productos de acuerdo con las recomendaciones del Prospecto de cada Producto.

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

- Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (SIMR-CAP)
Simbiote® se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de Simbiote®, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de Simbiote®. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de Simbiote® de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m^2, ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m^2 y doxorubicina a dosis de 50 mg/m^2.
Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m^2 en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de Simbiote®.

-Ajustes de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados
Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:
• El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000 células/µL y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1.500 células/µL.
• El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 células/µL en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico.
• Hemoglobina ≥ 8 g/dL.
• Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

El tratamiento con Simbiote® se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado ≥ 3 relacionada con Simbiote® o de toxicidad hematológica de Grado ≥ 3. Para ajustes de dosis, ver la Tabla 5 a continuación.
De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.
Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

Tabla 5: Ajuste de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados.

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad Hematológica	
• Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/µL.	El tratamiento con Simbiote® se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC ≥ 750 células/µL • Y recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/µL. • Si, después de haber interrumpido Simbiote®, la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender Simbiote®. • Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC ≥ 750 células/µL y un recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/µL se puede iniciar de nuevo Simbiote® con una reducción de un 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).
• Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo) de Simbiote® el recuento de plaquetas es < 25.000 células/µL o ANC < 750 células/µL.	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote®.
Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas con Simbiote®.	Se debe interrumpir el tratamiento de Simbiote® hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo Simbiote® con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2). Para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica relacionados con Simbiote®, mantenga y/o modifique Simbiote® como se explica en la Tabla 1.

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

Poblaciones especiales
Pacientes de edad avanzada
No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto.
No hay estudios sobre el uso de Bortezomib en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de células madre hematopoyéticas.
Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.
En un estudio en linfoma de células del manto en pacientes no tratados previamente, el 42,9% y el 10,4% de los pacientes expuestos a Bortezomib estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. En pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes, Bortezomib R-CAP así como R-CHOP, fueron menos tolerados.

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con Simbiote® con una dosis reducida de 0,7 mg/m^2 por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m^2 o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m^2 en función de la tolerabilidad del paciente.

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

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

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámica oxaloacética sérica;
AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior del rango normal.
*De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

Insuficiencia renal
La farmacocinética de Bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 20 mL/min/1,73 m^2), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de Bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr < 20 mL/min/1,73 m^2). Se debe administrar Simbiote® después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib.

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

Reconstitución/preparación para su administración
Reconstituir sólo con cloruro de sodio al 0,9%, utilizando una técnica aséptica. El producto reconstituido obtenido debe ser una solución clara levemente amarillenta.
Diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9% se utilizan para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración.
La concentración de la solución de Simbiote® reconstituida para la administración subcutánea (2,5 mg/mL) es mayor que la concentración de la solución reconstituida de Simbiote® para la administración intravenosa (1 mg/mL). Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.

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

Tabla 7: Volumen de reconstitución y concentración final.

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

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

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

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

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

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

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

- Descarte
Simbiote® 3,5 mg es para uso en dosis única. Cualquier sobrante debe ser descartado siguiendo los procedimientos de descarte aprobados.
- Estabilidad
La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de la preparación. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, su uso, almacenamiento y condiciones de uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, la solución reconstituida es estable durante 8 horas a temperatura menor a 30 °C almacenada en su vial original, con un tiempo total de almacenamiento para el medicamento reconstituido no superior a 8 horas antes de la administración.
Simbiote® es para un solo uso. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse en conformidad con los requisitos locales.
Simbiote® se debe administrar únicamente por vía intravenosa.
La solución reconstituida se administra en un bolo intravenoso de 3-5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 miligramos/mililitro (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyectables. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Simbiote®.
Cuando Simbiote® se administra en combinación con otros medicamentos, consultar el Prospecto del Producto de estos medicamentos para sus instrucciones de administración.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad al principio activo, al boro o a alguno de los excipientes.
Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.
Cuando Simbiote® se administre en combinación con otros medicamentos, el Prospecto del Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

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

Administración intratecal
Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Simbiote®. Simbiote® se debe administrar únicamente por vía intravenosa o subcutánea. Simbiote® no se debe administrar por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal
La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Simbiote®. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica
El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios publicados con pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con Bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el día 11 de cada ciclo de tratamiento con Simbiote® y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial < 75.000/microlitro (µL), el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento ≤ 25.000/microlitro (µL) durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/microlitro (µL); en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/microlitro (µL), sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de ≤ 25.000 /µL durante el estudio.

En pacientes con LCM (estudio publicado), hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con Bortezomib (VcR-CAP) comparado con el grupo no tratado con Bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo VcR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (VcR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; RCHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo VcR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron trasfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes del grupo R-CHOP.
Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de Bortezomib. El tratamiento con Bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/microlitro (µL) o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es ≤ 30.000/microlitro (µL). Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.
Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la trasfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.
En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. En el otro estudio publicado, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo VcR-CAP y al 61% de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster
Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Simbiote®.
En un estudio Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con Bortezomib+Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona (14% versus 4% respectivamente).
En pacientes con LCM, la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo VcR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP.

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

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

Neuropatía periférica
El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.
Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.
En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis o la pauta de Simbiote®. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.
Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben Simbiote® en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.
Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

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

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

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)
Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomib. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente Imágenes por Resonancia Magnética (IRM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Simbiote®.

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

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

Trastornos pulmonares
Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en pacientes en tratamiento con Bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.
En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con Simbiote®.
En un ensayo clínico publicado, a dos pacientes se les administró mediante perfusión continua dosis altas de citarabina (2 gramos/m^2 por día) con daunorubicina y Bortezomib durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mielógena aguda, produciéndose la muerte en el curso del tratamiento debido a un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) temprano y el estudio fue cerrado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 gramos/m^2 por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal
Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia.

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

Acontecimientos hepáticos
En pacientes que reciben Simbiote® y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

Síndrome de lisis tumoral
Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y células del LCM con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral.
Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Medicamentos concomitantes
Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19.
Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios in vitro indican que Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de Bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.
En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), se observó un incremento medio de la AUC para Bortezomib del 35% (CI90% [1,032 a 1,772]) basado en datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre Bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, ritonavir).
En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa) de omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19 basado en datos de 17 pacientes, se observó que no hubo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de Bortezomib.
Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa) de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de Bortezomib del 45% basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de Bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida.
En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), de dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de Bortezomib basado en datos de 7 pacientes.
Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de melfalán-prednisona sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), mostró un aumento medio de la AUC para Bortezomib del 17 % basado en datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.
Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con Simbiote®, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

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

Embarazo
No se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratógeno de Bortezomib.
En estudios no clínicos, Bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado.
Simbiote® no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con Simbiote®.
Si se decide usar Simbiote® durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.
Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratógenos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban Simbiote® en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. Consultar el Prospecto del Producto de la talidomida para información adicional.

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

Fertilidad
No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib.

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

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

Tabla de reacciones adversas

Mieloma Múltiple
Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 8, fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con Bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m^2 e incluidos en la Tabla 8. En total, Simbiote® fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes.
A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.
Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Tabla 8: Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Simbiote® en monoterapia o en combinación.

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética#, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Microangiopatía trombótica (incluye púrpura trombocitopénica) #, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema#, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endócrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatosis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson# , Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito#, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco frecuentes	Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible#, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía , Síndrome de Guillain-Barré#, Polineuropatía desmielinizante#
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Chalazión#, Blefaritis# , Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica#, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco#, Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular#, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar#, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, Íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica#, Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd- Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA
\# Reacción adversa postcomercialización

Linfoma de Células del Manto (LCM)
El perfil de seguridad publicado de Bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m^2 en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (VcR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [RCHOP] fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (VcR-CAP) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento es indicativa de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a Simbiote®. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un ≥ 5% superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar.
A continuación, en la tabla 9 se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia ≥ 1%, incidencia similar o superior en el brazo VcR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo VcR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo VcR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con Simbiote® en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple.

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

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

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus Herpes*, Infecciones bacterianas*, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Infección fúngica*, Herpes simple*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, Infección*, Bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Tos*, Hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estomatitis*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Adelgazamiento, Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía*, Neuropatía periférica sensitivomotora, Mareo*, Disgeusia*, Neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

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

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

VAD = vincristina, adriamicina, dexametasona; VcDx = Bortezomib, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; VcTDx = Bortezomib, talidomida, dexametasona; NP = neuropatía periférica
Nota: Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva, y polineuropatía.

Linfoma de células del manto
En un estudio publicado en que Bortezomib se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 11: Incidencia de neuropatía periférica en el estudio publicado por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica.

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

VcR-CAP = Bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; NP = Neuropatía periférica.
Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, y neuropatía periférica sensitivomotora.

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

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

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

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

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:
Conservar entre 15°C y 30°C, en su estuche original.

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

PRESENTACIONES:
Simbiote® se presenta en frascos ampolla. Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib (activo) y manitol.
Cada estuche contiene 1 unidad de Simbiote® acompañada de un prospecto aprobado.

SOBREDOSIS:
La sobredosis en los pacientes, con más del doble de la dosis recomendada, ha sido asociada con el comienzo agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia con desenlace fatal. Para estudios preclínicos farmacológicos de seguridad cardiovascular, ver sección 5.3.
No hay ningún antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib. En caso de sobredosis, deben ser supervisadas las constantes vitales del paciente y dar un cuidado de soporte apropiado para mantener la tensión arterial (como líquidos, hipertensores, y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:
- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247
- Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4808-2655 / 4801-7767.
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRODUCTO BAJO PLAN DE GESTION DE RIESGO
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 58.501

ELABORADO EN:
Laboratorios IMA S.A.I.C., Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Farmacéutica Alejandra I. Fernandes M.N. Nº 12.674.

Fecha de última revisión: Octubre 2023.

20575 V02