

<div><div></div><div>Producto: Bozob</div><div>Presentación: Poivo liofilizado para inyectable</div><div>País(es): Argentina</div></div>	<div><div></div><div>Versión de proceso</div><div>otero</div><div>POC</div></div>
<div><div></div><div>Material: PROSPECTO</div><div>Medida: 420 x 297 mm</div><div>Código de Material Nuevo: NA</div><div>Código Visual: NA</div><div>Código de Material Anterior: NA</div><div>Soporte: Según Especificación</div><div>Gramaje: Según Especificación</div><div>Color: Negro</div></div>	

FORMULA CUALYI Y CUANTITATIVA

Tabla frasco ampolla de 3,5 mg contenido:

Bozobimib..... 3,5 mg

Manitid..... 35 mg

ACCION TERAPEUTICA

Agente Antineoplásico.

Código ATC: L01XX32

INDICACIONES

Bozob® (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

Bozob® (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimiotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada a las proteínas intracitoplásmicas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniéndose 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 enzima zinc preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado *in vitro*, y se ha demostrado que Bortezomib se disocia del proteosoma con una vida media 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-κB). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF-κB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorigénesis, incluidos el crecimiento y la supervivencia celular, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metastasis. 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.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 ml/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de Bortezomib fueron 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1 mg/m² y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m². Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² en pacientes con mieloma múltiple la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUC_{0-∞}) fue equivalente en las administraciones intravenosas y subcutáneas. La C_∞ tras la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUC_{0-∞} fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% -122,80%.

Distribución

La media del volumen de distribución (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 mg/m² o 1,3 mg/m² 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 mg/ml, la unión *in vitro* a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9%. La fracción de Bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

Metabolismo

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

Eliminación

La vida media de eliminación 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 de 0,5 a 1,3 mg/m² de la primera dosis, fue de 107 y 112 litros/hora para las dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

Poblaciones especiales

Edad

La farmacocinética de Bortezomib se caracterizó siguiendo la administración en bolo intravenoso dos veces a la semana de dosis de 1,3 mg/m² a 104 pacientes pediátricos (2-16 años de edad) con leucemia linfoblástica aguda (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 aumentaba. La media geométrica del aclaramiento (%Cl_{CR}) fue 7,79 (25%) l/h/m², el volumen de distribución en el estado estacionario fue de 834 (39%) l/m², y la vida media de eliminación fue de 100 (44%) horas. Después de corregir el efecto del área de superficie corporal, otros datos demográficos como la edad, el peso corporal y el sexo no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre el aclaramiento de Bortezomib. El aclaramiento de Bortezomib con el área de superficie corporal ya normalizado en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluada en 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de Bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m².

Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modificó 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

Los parámetros farmacocinéticos se evaluaron en un estudio farmacocinético publicado en pacientes con varios grados de insuficiencia renal, los cuales se clasificaron según sus valores de aclaramiento de creatinina (Cl_{CR}) como: Normal (Cl_{CR}≥60 ml/min/1,73m²), Leve (Cl_{CR}=40-59 ml/min/1,73m²), Moderado (Cl_{CR}=20-39 ml/min/1,73m²), y Grave (Cl_{CR}<20 ml/min/1,73m²). En el estudio también se incluyó un grupo de pacientes en diálisis, los cuales fueron tratados después de la diálisis. A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de Bortezomib dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC y C_∞; dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos.

Datos preclínicos sobre seguridad

En la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* efectuada en células de ovario de hámster chino (OHC), Bortezomib presentó actividad clastógena (aberraciones estructurales de los cromosomas) en concentraciones de sólo 3,125 microgramos/mililitro (µg/ml), las más bajas de las pruebas de toxicidad genotóxica en la prueba de mutagenicidad *in vitro* (prueba de Ames) ni en el estudio de micronúcleos del ratón *in vivo*.

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

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

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

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

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 simpatomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

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

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

Ha habido casos aislados de prolongación del intervalo QT, aunque 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 Bozob® (Bortezomib).

En un ensayo clínico publicado, a dos pacientes (de entre dos) se les administró mediante perfusión continua dosis altas de Citabina (2 gramos/m² por día) con Daunorubicina y Bortezomib durante 24 horas, para tratar recídas 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 Citabina (2 gramos/m² por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Síndrome de lisis tumoral*

Bozob® (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 Bozob® (Bortezomib) se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bozob® (Bortezomib) en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19.

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

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

Se han notificado infrecuentes 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 Bozob® (Bortezomib).

Interacciones

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.

Según información disponible, 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% (CI95% [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, Fenitoina, 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 Domemastona, 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 Melfalan-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 antiidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antiidiabética oral, tratados con Bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antiidiabéticos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

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

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

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.

Fertilidad

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

Embarazo

Bozob® (Bortezomib) no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con Bortezomib. Si se decide usar Bozob® (Bortezomib) durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La Talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la Talidomida. Los pacientes que reciben Bozob® (Bortezomib) en combinación con Talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la Talidomida. Consultar el prospecto 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 Bozob® (Bortezomib).

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Empleo en ancianos:

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.

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Eventos adversos hepáticos

En pacientes que reciben Bortezomib 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 Bozob® (Bortezomib).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

La influencia de Bozob® (Bortezomib) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Bortezomib 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 de las reacciones adversas según órgano/sistema

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

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.

Mieloma Múltiple

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 parti 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 Bortezomib en ensayos clínicos y todas las reacciones adversas postcomercialización, independientemente de la indicación *

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), neumonía*, herpes simple*, infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética*, Bacteremia (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 (incluyendo 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	Panцитopenia*, 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*, Hipopotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea
	Poco frecuentes	Tembor, Neuropatía periférica sensitiva autónoma, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible*, Síndrome del tronco cefálico*, Trastorno cerebeloso*, Lesión de raíces nerviosas, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cefalea, 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 cefálico*, Trastorno convulsivo*, Neuralgia post-herpética, Trastorno de la hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonia
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	Lesiones corneales*, Exoftalmía, 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 peritrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfodema, 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, Enfisema 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, Infiltrate de pulmón*, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de las 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, ileo)*, 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, Quelitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecalomía*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrófia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Peridontitis, 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 romeagalovirus*, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofilica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica*, Síndrome de Stevens-Johnson*, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Porirosis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito*, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-pilar, Hemorragia subcutánea, Livides reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilización, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fistula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Cambio en la sed*, Malestar postviral*, Proteñuria, Azotemia, 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, Ictosis
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 hialo)*, 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 trasopamina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caidas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

* Reacción adversa postcomercialización independientemente de la indicación

Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad de Bortezomib en pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1.3 mg/m² en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, y Prednisona (VCR-CAP) frente a 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 indicativo de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a Bortezomib. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un ≥ 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 Bortezomib en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple.

Tabla 9. Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con VCR-CAP en un ensayo clínico

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



Producto: Bozob (Bortezomib 3,5 mg)
Presentación: Polvo liofilizado para inyectable
País/es: Argentina

Versión el
 proceso
 interno
 P00

Materia: IPP
Medida: 210 x 297 mm
Código de Material Nuevo: 120821-00
Código Visual: 4N - 24N - 40N
Código de Material Anterior: 120635-00
Soprote: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Color: Negro

Referencias (No imprimir Filets)
 ← Cotas

Proceso#	Fecha - Sector	Modificaciones Realizadas
P00		Cambio de DT + Imagen KNT
P01	26-09-2023 / DI	Agregado de códigos
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

210 mm



Bozob®

Bortezomib 3,5 mg

Vía intravenosa - Vía subcutánea
 Polvo liofilizado para inyectable
 Venta bajo receta archivada
 Industria Argentina
 Información para el paciente

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado). Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona. Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento. Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica.

Fórmula cualitativa
Cada frasco ampolla contiene
 Bortezomib 3,5 mg;
 Excipiente: Manitol.

1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?
 Cuando Bozob® (Bortezomib) se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el prospecto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Bozob® (Bortezomib). 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 Bozob® (Bortezomib) se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea.

Bozob® (Bortezomib) no se debe administrar por vía intratecal.

2) ¿Qué es y para que se utiliza este producto?
 Bozob® (Bortezomib) es un medicamento que contiene el principio activo Bortezomib un inhibidor del proteasoma. Los proteasomas juegan un papel importante en el funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer al interferir con su funcionamiento. Bozob® (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Bozob® (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Bozob® (Bortezomib) y durante el tratamiento?
¿Quiénes no deben tomar Bozob® (Bortezomib)?
 Aquellos pacientes que presenten:
 Hipersensibilidad al principio activo, al Boro o a alguno de los excipientes del producto.
 Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.
 Cuando Bozob® (Bortezomib) se administre en combinación con otros medicamentos, consultar el prospecto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Bozob® (Bortezomib)?
 Antes de tomar Bozob® (Bortezomib), dígame a su médico:
 Si usted tiene problemas en hígado, riñón, corazón, pulmón.
 Si usted tiene otro problema de salud.
 Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
 Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.
 Si usted está amamantando.

Informe a su médico si presenta lo siguiente:

- número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos
- problemas de sangrado y/o bajo número de plaquetas en sangre
- diarrea, constipación, náuseas o vómitos
- antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento
- problemas de riñón
- problemas de hígado de moderados a graves
- entumecimiento, hormigueos o dolor de las manos o pies (neuropatía) en el pasado
- problemas de corazón o con su presión sanguínea
- dificultad para respirar o tos
- convulsiones
- herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- síntomas de síndrome de lisis tumoral, como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión y dificultad para respirar
- pérdida de memoria, alteraciones del pensamiento, dificultad para caminar o pérdida de visión. Pueden ser signos de una infección grave del cerebro y su médico puede aconsejar realizar más pruebas y hacer un seguimiento.

Su médico le solicitará realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Bozob® (Bortezomib) para comprobar el recuento de las células de la sangre de forma regular. Si tiene linfoma de células del manto y se le administra Rituximab conjuntamente con Bortezomib debe informar a su médico: si cree que tiene en la actualidad o ha tenido en el pasado hepatitis. En unos pocos casos, pacientes que han tenido hepatitis B pueden tener crisis repetidas de hepatitis. Si tiene antecedentes de infección por hepatitis B usted será controlado exhaustivamente por su médico para detectar si hay signos de hepatitis B activa.

Embarazo/ Lactancia.
 No debe usar Bozob® (Bortezomib) si está embarazada a no ser que su médico lo considere necesario. Tanto los hombres como las mujeres que usan Bozob® (Bortezomib) deben utilizar anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, queda embarazada, informe inmediatamente a su médico.
 No debe dar el pecho mientras esté usando Bozob® (Bortezomib). Consulte a su médico cuándo es seguro reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.
 La Talidomida causa defectos de nacimiento y muerte del feto. Cuando Bozob® (Bortezomib) se administre en combinación con Talidomida se debe seguir el programa de prevención del embarazo de la Talidomida (consultar el prospecto de la Talidomida).

¿Puedo tomar Bozob® (Bortezomib) con otros medicamentos?
Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:
 Medicamentos bajo receta
 Medicamentos de venta libre
 Suplementos a base de hierbas
 Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos, suplementos vitamínicos o derivados de hierbas. En particular, informe a su médico si está usando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:
 • Ketoconazol, para tratar infecciones por hongos

- Ritonavir, para tratar la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)
- Rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias
- Carbamazepina, Fenitoína o Fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), utilizada para la depresión u otras situaciones
- Antidiabéticos orales

4) ¿Cómo debo tomar Bozob® (Bortezomib)?
 Tome Bozob® (Bortezomib) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración. Bozob® (Bortezomib) puede ser administrado por vía intravenosa (directamente en una vena) o subcutánea (debajo de la piel, en el tejido subcutáneo).

Su médico indicará la forma en que usted recibirá la medicación. Su médico le indicará la dosis de Bozob® (Bortezomib) de acuerdo con su talla y su peso (superficie corporal).

La dosis de inicio habitual de Bozob® (Bortezomib) es de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana. Su médico puede modificar la dosis y el número total de ciclos de tratamiento dependiendo de su respuesta al tratamiento, de la aparición de ciertos efectos adversos y de su situación de base (p. ej., problemas de hígado).

Para cualquiera de las indicaciones, se le administrará Bozob® (Bortezomib) por un profesional sanitario experto en el uso de este tipo de medicamentos, el cual disolverá el polvo de Bozob® (Bortezomib) con el solvente de disolución antes de la administración. La solución reconstituida se inyecta después en una vena o bajo la piel. La inyección en la vena es rápida, dura entre 3 y 5 segundos. La inyección bajo la piel se administra en los muslos o en el abdomen.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Bozob® (Bortezomib) sin consultar primero con su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?
 Este medicamento será administrado por un profesional de la salud, por lo que es improbable que reciba una cantidad excesiva. En el caso improbable de que se produzca una sobredosis, su médico controlará si presenta efectos adversos.

Si usa más de la dosis recetada de Bozob® (Bortezomib), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:
o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
o Opativamente otros centros de intoxicaciones

5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Bozob® (Bortezomib)?
 Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos (no deseados), aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos pueden ser graves.

Informe enseguida a su médico si observa alguno de los síntomas siguientes:

- Calambres musculares, debilidad muscular
- Confusión (no saber a donde estoy o quien soy), pérdida o alteraciones de la visión, ceguera, convulsiones (temblores con pérdida del conocimiento), dolores de cabeza
- Dificultad para respirar, hinchazón de los pies o alteraciones del ritmo cardíaco (que se pueden manifestar como cansancio, sentir que el corazón late mas fuerte, menor cantidad de latidos por minuto (60) o mayor cantidad de latidos por minuto (más de 100) , presión arterial alta, cansancio, desmayo.
- Tos y dificultad respiratoria u opresión en el pecho.

El tratamiento con Bozob® (Bortezomib) puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre, por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Bortezomib para su control. Puede experimentar una reducción en el número de:

- plaquetas (células que evitan el sangrado), que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moretones), o de hemorragia (sangrado sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de intestino, estómago, boca y encía o hemorragia en el cerebro o hemorragia del hígado).
- glóbulos rojos, que puede causar anemia (baja de los góbulos rojos), con sensación de cansancio y palidez.
- glóbulos blancos, que le puede hacer ser más propenso a infecciones o síntomas parecidos a los de la gripe.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio
- Reducción en el número de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos (ver arriba)
- Fiebre
- Sensación de malestar (náuseas) o vómito, pérdida de apetito
- Constipación con o sin hinchazón (puede ser grave)
- Diarrea: si aparece, es importante que beba más agua de lo habitual.
- Agotamiento (cansancio), sensación de debilidad
- Dolor muscular, dolor óseo

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

- Presión arterial baja, disminución repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Presión arterial alta
- Disminución del funcionamiento de los riñones
- Dolor de cabeza
- Sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento
- Escalofríos
- Infecciones, incluidas neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Dolor en el pecho o dificultad al respirar haciendo ejercicio
- Diferentes tipos de erupciones
- Picazón de piel, bultos en la piel o piel seca
- Rubor facial o rotura de capilares pequeños
- Enrojecimiento de la piel
- Deshidratación
- Ardor de estómago, hinchazón, eructos, flatulencia, dolor de estómago, hemorragias intestinales o estomacales
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Llagas en la boca o labio, boca seca, úlceras en la boca o dolor de garganta
- Pérdida de peso, pérdida del gusto
- Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades
- Visión borrosa
- Infección de la capa más externa del ojo y de la superficie interna de los párpados (conjuntivitis)
- Hemorragias nasales
- Dificultad o problemas para dormir, sudores, ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo deprimido, desasosiego o agitación, cambios en su estado mental, desorientación
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Fallo de los riñones
- Inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones
- Problemas de coagulación sanguínea
- Circulación insuficiente
- Inflamación del revestimiento del corazón o fluido alrededor del corazón
- Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído, y celulitis



- Depositiones sanguinolentas o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina
- Trastornos cerebrovasculares
- Parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o cambios en, disminución de la sensibilidad (tacto, oído, gusto, olfato), trastornos de la atención, temblores, sacudidas
- Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies y de la mandíbula
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse
- Hipo, trastornos del habla
- Aumento o disminución de la producción de orina (debido a una lesión renal), dolor al orinar o sangre/proteínas en la orina, retención de líquidos
- Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria
- Hipersensibilidad
- Pérdida de audición, sordera o zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Alteraciones hormonales que pueden afectar a la absorción de la sal y del agua
- Hiperactividad de la glándula tiroides
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina
- Irritación o inflamación ocular, ojos demasiado húmedos, dolor de ojos, ojos secos, infecciones oculares, quiste en el párpado (chalazión), párpados enrojecidos e hinchados, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo
- Hinchazón de ganglios linfáticos
- Rigidez de las articulaciones o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle
- Pérdida del pelo y textura anormal del pelo
- Reacciones alérgicas
- Enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección
- Dolor de boca
- Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, movimiento escaso del intestino (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos de sangre
- Infecciones cutáneas
- Infecciones por bacterias y virus
- Infección dental
- Inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares
- Dolor de los genitales, problemas para lograr una erección
- Aumento de peso
- Sed
- Hepatitis
- Trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección
- Reacciones y trastornos cutáneos (que pueden ser graves y poner en riesgo la vida), úlceras cutáneas
- Moratones, caídas y heridas
- Inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que pueden aparecer como pequeños puntos de color rojo o púrpura (normalmente en las piernas) hasta grandes manchas semejantes a hematomas bajo la piel o el tejido.
- Quistes benignos
- Un trastorno grave y reversible en el cerebro que incluye convulsiones, presión arterial alta, dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de la visión.

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

- Problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho
- Rubor
- Decoloración de las venas
- Inflamación de los nervios espinales
- Problemas con los oídos, hemorragia del oído
- Hipoactividad de la glándula tiroidea
- Síndrome de Budd-Chiari (síntomas clínicos causados por la obstrucción de las venas hepáticas)
- Cambios o anomalías de la función intestinal
- Hemorragia cerebral
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos de las mamas
- Desgarro vaginal
- Inflamación de los genitales
- Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol
- Demacración o pérdida de masa corporal
- Aumento del apetito
- Fístula
- Derrame articular
- Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales)
- Fractura
- Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones
- Hinchazón del hígado, hemorragia del hígado
- Cáncer de riñón
- Enfermedad de la piel parecida a la psoriasis
- Cáncer de piel
- Palidez de la piel
- Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre
- Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica)
- Reacción anormal a las transfusiones de sangre
- Pérdida parcial o total de la visión
- Pérdida de libido
- Babeo
- Ojos saltones
- Sensibilidad a la luz
- Respiración acelerada
- Dolor rectal
- Cálculos biliares
- Hernia
- Heridas
- Uñas débiles o quebradizas
- Depósitos anormales de proteínas en órganos vitales
- Coma
- Úlceras intestinales
- Fallo multiorgánico
- Muerte

Si se le administra Bozob® (Bortezomib) junto con otros medicamentos para el tratamiento de linfoma de células del manto los efectos adversos que puede experimentarse incluyen a continuación

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Neumonía
- Pérdida de apetito
- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio
- Náuseas o vómitos
- Diarrea
- Úlceras en la boca
- Estreñimiento
- Dolor muscular, dolor óseo
- Pérdida del pelo y textura anormal del pelo
- Agotamiento, sensación de debilidad

- Fiebre

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Infección por virus Herpes
- Infecciones por bacterias y virus
- Infecciones respiratorias, bronquitis, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal
- Infecciones por hongos
- Hipersensibilidad (reacción alérgica)
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina
- Retención de líquidos
- Dificultad o problemas para dormir
- Pérdida del conocimiento
- Alteración del nivel de conciencia, confusión
- Sensación de mareo
- Aumento del ritmo cardíaco, presión arterial alta, sudores
- Visión anormal, visión borrosa
- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Presión arterial alta o baja
- Disminución repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Dificultad al respirar con el ejercicio
- Tos
- Hipo
- Zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Hemorragia de intestino o estómago
- Ardor o dolor de estómago, hinchazón
- Dificultad para tragar
- Infección o inflamación de estómago e intestino
- Llagas en la boca o labio, dolor de garganta
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Picazón de piel
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción
- Espasmos musculares
- Infección de las vías urinarias
- Dolor de las extremidades
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo
- Escalofríos
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección
- Sensación de malestar general
- Pérdida o aumento de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Hepatitis
- Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos del movimiento, parálisis, sacudidas
- Vértigo
- Pérdida de audición, sordera
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse.
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Quiste en el párpado (chalazión), párpados enrojecidos e hinchados

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

- Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica)

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

6) ¿Cómo debo conservar Bozob® (Bortezomib)?

Conservar desde 15°C hasta 30°C, al abrigo de la luz

Forma reconstituída

Tiempo de conservación: 8 horas a temperatura ambiente.

7) Información adicional

Bozob® (Bortezomib) puede causar cansancio, mareos, desmayos hipotensión ortostática/ postural, visión doble o visión borrosa. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si usted experimenta estos efectos secundarios; incluso si usted no los presenta, debe todavía ser cuidadoso.

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

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

Fecha de la Última Revisión: Diciembre, 2020



Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.744

Elaborado por: **Laboratorio LKM S.A.**

General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia. de Bs. As. Argentina.

Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.

120821-00

