

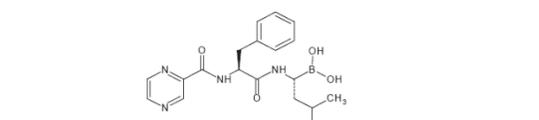
BORTMEX
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyectable- Vía de administración IV - Subcutánea
Industria Argentina Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI - CUANTITATIVA

Cada Frasco ampolla contiene:
Bortezomib..... 3,5 mg
Manitol.....35,0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos
Clasificación ATC: L01XX32
Formula estructural y molecular:



C₁₉H₂₃BN₂O₂

INDICACIONES

-Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple

- Tratamiento de paciente con linfoma de células del manto que han recibido terapia previa y/o presentan recurrencia o refractariedad.

ACCION FARMACOLOGICA / PROPIEDADES

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimo tripsina 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 micro molar (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 t½ 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, 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 expeimentos 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.
Acción farmacológica
El bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimo tripsina, del proteasoma 26S en células de mamíferos. El proteosoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteosoma- ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo, de esta manera, la homeostasis entre las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis prevista que puede afectar a múltiples cascadas de señalización en la célula. Esta alteración de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos han demostrado que el bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas in vitro. El bortezomib causa un retraso en el desarrollo tumoral in vitro en modelos tumorales pre clínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramo/m² 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/m² y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/m². Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m2 en pacientes con mieloma múltiple (n = 14 en el grupo de tratamiento intravenoso, n = 17 en el grupo de tratamiento subcutáneo), la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUClast) fue equivalente en las administraciones intravenosas y subcutáneas. La Cmax tras la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUClast 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 1,0 miligramo/m² ó 1,3 miligramos/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 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 (t½) 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/m² y 1,3 miligramos/m², respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramos/m², respectivamente.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

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 m²; n = 12), Leve (ClCr = 40-59 ml/min/1,73 m²; n = 10), Moderado (ClCr = 20-39 ml/min/1,73 m²; n = 9), y Grave (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²; n = 3). En el estudio también se incluyó un grupo de pacientes en diálisis, los cuales fueron tratados después de la diálisis (n = 8). A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de Bortezomib dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC y Cmax dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos.

POSOLOGIA Y DOSIFICACION

El tratamiento debe instaurarse y administrarse bajo la supervisión de un médico cualificado y con experiencia en el uso de quimioterápicos. Bortezomib 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

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Bortezomib 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 Bortezomib. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

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

El tratamiento con Bortezomib deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Bortezomib con una reducción de dosis del 25% (1,3 miligramos/m² deben reducirse a 1,0 miligramo/m²; 1,0 miligramo/m² debe reducirse a 0,7 miligramos/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Bortezomib, 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 Bortezomib 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 Bortezomib a 1,0 miligramo/m ² O Modificar la pauta de tratamiento de Bortezomib 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 conBortezomibhasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bortezomib 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 intervenciónurgente) y/o neuropatía autónoma grave	SuspenderBortezomib

Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m² de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con Bortezomib, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Bortezomib. 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 para proteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.

Combinación con dexametasona

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

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 Bortezomib.

Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

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

Si desea información sobre los ajustes de la dosis de Bortezomib 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 progenitores hematopoyéticos
Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea 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, Bortezomib se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Bortezomib 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 Bortezomib.

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 Bortezomib.

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

Tabla 2: Posología recomendada para Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Semana	1	2	3	4	5	6
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Día -- -- Día 1 4	Día Día 8 11	Periodo de descanso	Día Día 22 25	Día Día 29 32	Periodo de descanso
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Día Día Día Día 1 2 3 4	---	Periodo de descanso	---	---	Periodo de descanso
BORTEZOMIB una vez a la semana (ciclos 5-9)						
Semana	1	2	3	4	5	6
Bortezomib (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 Día Día Día 1 2 3 4	--	Periodo de descanso	--		Periodo de descanso

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

• El recuento de plaquetas debe ser ≥ 70 x 10⁹/l y el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,0 x 10⁹/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 Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona

Toxicidad	Modificación de la dosis o demora
Toxicidad hematológica durante un ciclo <p>Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4, prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia conhemorragia</p>	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo
Si en una dosis diaria de Bortezomib 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 Bortezomib
Si en un ciclo se interrumpan varias dosis de Bortezomib (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administraciónsemanal)	Se debe reducir la dosis de Bortezomib 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)
	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (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 conBortezomiby/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la Tabla 1.
Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas	

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

Tratamiento de combinación con dexametasona

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 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 Bortezomib. 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 Bortezomib. Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. 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 Bortezomib. 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 Bortezomib en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

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

Bz =Bortezomib; 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 mgse tolera y se aumenta a 200 mg a partir delCiclo 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, sepueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento

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

Cuando Bortezomib se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas.

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 (VRCAP)

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de Bortezomib, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de Bortezomib. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib. Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de Bortezomib de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m².

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

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 sequestro esplénico

• Hemoglobina ≥ 8 g/dl

• Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

El tratamiento con Bortezomib se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado ≥3 relacionada con Bortezomib 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
<i>Toxicidad Hematológica</i>	
	El tratamiento con Bortezomib 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 Bortezomib, la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender Bortezomib.
Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/µl	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 Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m2 a 0,7 mg/m ²).
Si en una dosis diaria de Bortezomib el recuento de plaquetas es < 25.000 células/µl o ANC < 750 células/µl (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo)	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib.
	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (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 Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la Tabla 1.
<i>Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas con Bortezomib</i>	

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 progenitores hematopoyéticos. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones psicológicas 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, 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 Bortezomib con una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m² o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m² en función de la tolerabilidad del paciente

Tabla 6: Modificación de la dosis de inicio recomendada para Bortezomib en pacientes con insuficiencia hepática

Grado de insuficiencia hepática ^a	Concentración de bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	≤ 1,0x LSN	> LSN	Ninguna
Moderada	> 1,0x, 1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
	> 1,5x-3x LSN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo de tratamiento.
Grave	> 3x LSN	Cualquiera	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.

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 teratógico 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. 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 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 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 Bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida.

Lactancia

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

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. 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.

REACCIONES ADVERSAS

Tabla de reacciones adversas

Mieloma Múltiple

Las siguientes reacciones adversas, fueron consideradas como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con el Bortezomib.

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 del producto de referencia

Tabla Reacciones adversas en pacientes tratados con Mieloma Múltiple tratados con Bortezomib 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 post viral
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	Panцитopenia, Neutropenia febril, Coagulopemia, Leucocitosis, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#
Trastornos del sistema inmunológico	Poco Frecuentes	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis, Síndrome de hiperviscosidad, Trastomo plaquetario NE, Púrpura trombocitopénica, Trastomo sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endocrinos	Poco Frecuentes	Síndrome de Cushing, Hipertiroidismo, Secreción inadecuada de hormona anti diurética
	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	Hipomagnesemia, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia, Hipovolemia, Hipercloremia, Hiperfosfatemia, Trastomo 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, Trastomo de ansiedad, Trastornos y alteraciones del sueño
	Poco Frecuentes	Trastomo mental, Alucinaciones, Trastomo psicótico, Confusión, Inquietud
	Raras	Ideación suicida, Trastomo de adaptación, Delirio, Disminución de latibido
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 sensitivo motora, Discinesia, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia), Encefalopatía, Síndrome de encefalopatía posterior reversible, Neurotoxicidad, Trastomos convulsivos, Neuralgia postherpética, Trastomo del habla, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cláctica, Trastomo de la atención, Reflejos anormales, Parosmia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Hemorragia cerebral, Hemorragia intracaneal (incluyendo subaracnoideo), Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis cranal, Parálisis, Paresia, Pre síncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastomo cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastomo cognitivo NE, Disfunción motora, Trastomo del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
	Frecuentes	Hinchazón de ojo, Trastomos de la visión, Conjuntivitis
	Poco Frecuentes	Hemorragia ocular, Infección de los párpados, Inflamación ocular, Diplopía, Ojo seco, Irritación ocular, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
Trastornos oculares	Raras	Lesión corneal Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastomo ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)
	Frecuentes	Vértigo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus), Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastomo del oído NE
	Poco Frecuentes	Taponamiento cardiaco, Parada cardiorespiratoria, Fibrilación cardiaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha), Arritmia, Taquicardia, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico), Miocardiopatía, Disfunción ventricular, Bradicardia
Trastornos cardiacos	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio, Bloqueo auriculoventricular, Trastomo cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardiaca, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal
	Frecuentes	Hipotensión, Hipotensión ortostática, Hipertensión
Trastornos vasculares	Poco Frecuentes	Accidente cerebrovascular Trombosis venosa profunda, Hemorragia, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción, Hematoma (incluyendo peri renal), Insuficiencia circulatoria periférica, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)
	Raras	Embolismo periférico, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
	Frecuentes	Disnea, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas, Tos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	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, Síbilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de distress respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastomo 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
	Frecuentes	Disnea, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas, Tos

Trastornos Gastro intestinales	Muy Frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos, Diarrea, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas), Dispepsia, Estomatitis, Distensión abdominal, Dolor oro faríngeo, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico), Trastorno oral, Flatulencia
	Poco Frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica), Hematemesis, Hinchazón de los labios, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo 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, Trastomo gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastomo de la motilidad gastrointestinal, Trastomo de las glándulas salivales
Trastornos Hepatobiliares	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis, Edema lingual, Ascitis, Esofagitis, Querlitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma, Úlcera y perforación gastrointestinal, Hipertrofa gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas oro faríngeas, Dolor de labios, Periondontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas
	Poco Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastomo hepático), Hepatitis, Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por Citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
	Frecuentes	Exantema, Prurito, Eritema, Piel seca
	Poco Frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis Neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevensjohnson, Dermatitis, Trastomo capilar, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de cúbito, Acné, Ampolla, Trastomo de la pigmentación
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmarplantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de tipo sensibilidad Seborrea, Sudor frío, Trastomo cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastomo de las uñas
	Muy Frecuentes	Dolor musculo esquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
Trastornos renales y urinarios	Poco Frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis, Rigidez articular, Miopatías, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiolisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastomo óseo, Infecciones e inflamaciones musculo esqueléticas y del tejido conjuntivo, Quiste sinovial
	Frecuentes	Insuficiencia renal
Trastornos renales y urinarios	Poco Frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica, Infección urinaria, Signos y síntomas en las vías urinarias, Hematuria, Retención urinaria, Trastomo de la micción, Proteinuria, Azoemia, Oliguria, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
	Poco Frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital, Disfunción eréctil
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Raras	Trastomo testicular, Prostatitis, Trastomo mamarío en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlcerasbulbares
	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
	Muy Frecuentes	Pirexia, Fatiga, Astenia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Edema (incluyendo peirférico), Escalofríos, Dolor, Malestar
	Poco Frecuentes	Deterioro de la salud física general, Edema facial, Reacción en el lugar de inyección, Trastomo 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 tropsolina I, Serología e identificación vírica, Análisis de orina anormal
	Poco Frecuentes	Caidas, Contusiones
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas, Escalofríos, Lesión facial, Lesión articular, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación
	Raras	Activación de macrófagos

Linfoma de Células del Manto (LCM)

Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación Bortezomib con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona fueron infección por hepatitis B (<1%) e isquemia miocárdica (1.3%).

Las notables diferencias en l población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas ≥ 5 % (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis y trastorno capilar

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 enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico), Héroeos 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
	Frecuentes	Leucopenia, Linfopenia
	Poco frecuentes	Panцитopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Shockanafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy Frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia, Glucemia anormal, hionatremia, diabetes mellitus, retención de líquidos
Trastornos psiquiátricos	Poco Frecuentes	Síndrome de lisistumoral
	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia, Neuralgia
	Frecuentes	Neuropatías, neuropatías motora, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope)Encefalopatía neuropatía periférica sensitivo motora Mareo, Disgeusia, neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo,
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus),
	Poco Frecuentes	Vértigo, hipoacusia (hasta incluyendo sordera)
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Fibrilación cardiaca (incluyendo auricular), Arritmia, insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha) isquemia miocárdica, disfunción ventricular
	Poco frecuentes	Trastomo cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión Hipotensión, Hipotensiónortostática,
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, Tos, hipo
	Poco Frecuentes	Síndrome de distress respiratorio agudo embolismo pulmonar, neumonitis, hipertensión pulmonar, edema pulmonar (incluyendo agudo)
	Muy Frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos, Diarrea, Estomatitis, Estreñimiento
Trastornos Gastro intestinales	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas), Distensión abdominal, dispepsia, dolor oro faríngea gastritis, úlceras bucales, molestias abdominales, disfagia, inflamación gastrointestinal, dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal u esplénico) trastorno oral
	Poco Frecuentes	(incluyendo colitis por Clostridium difficile) Colitis

Trastornos Hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático),
	Poco Frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy Frecuentes	Trastorno capilar
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Prurito, dermatitis, exantema
	Frecuentes	Espasmos musculares , Dolor musculo esquelético, 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

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

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.

<p>Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:</p> <p>Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962 - 6666/2247</p> <p>Hospital Pedro de Elizalde: Tel.: (011) 4300 - 2115 / 4362 -6063</p> <p>Hospital Dr. A. Posadas Tel.: (011) 4654 - 6648/ 4658 - 7777 / 0800 - 3330160</p> <p>Hospital Dr. Juan A. Fernández: Tel.: (011) 4808 -2655</p>

ESTABILIDAD

Los frascos ampolla de BORTMEX sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase, si se conservan en el envase original al abrigo de la luz.

Cuando se reconstituye según indicaciones, BORTMEX se debe conservar a Temperatura ambiente. BORTMEX ya reconstituido deberá administrarse dentro de las ocho horas de su preparación. El material reconstituido puede conservarse en el vial original y/o la jeringa, previo a la administración. El producto puede almacenarse por hasta tres horas en una jeringa, sin embargo, el período de conservación total del material reconstituido no debe exceder las 8 horas cuando se expone a luz artificial.

PRESENTACIÓN

BORTMEX 1 Frasco ampolla

No utilice este medicamento después de su vencimiento.

<p>CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15°C y 30°C.</p> <p>PROTEGER DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL</p> <p>MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.</p> <p>ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD. CERTIFICADO N° 57.765</p> <p>Laboratorio Kemex S.A. – Nazarre 3446/54 – (C1417DXH) Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica. farmacovigilancia@kemexlab.com Tel: 011 -4138-1000</p>
