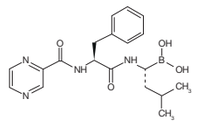
BORTMEX
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyectable - Vía de administración IV - Subcutánea
Industria Argentina Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI - CUANTITATIVA
Cada Frasco ampolla contiene:
Bortezomib..... 3,5 mg
Manitol..... 35,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos
Clasificación ATC: L01XX32
Fórmula estructural y molecular:



$C_{19}H_{25}BN_4O_4$

INDICACIONES
-Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple,
-Tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido terapia previa y/o presentan recurrencia o refractariedad.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA / 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-kB). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF-kB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorogénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. En el mieloma, bortezomib altera la capacidad de las células mielomastosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea.
Los experimentos realizados demuestran que bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas y que las células cancerosas, son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. Bortezomib reduce el crecimiento tumoral in vivo en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple.
Datos in vitro y ex-vivo de modelos de animales tratados con bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib.
Acción farmacológica
El bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimo tripsina, del proteasoma 26S en células de mamíferos. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteasoma-ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo, de esta manera, la homeostasis entre las células. La inhibición del 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 miligramos/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 observadas 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.

POSOLOGÍA y DOSIFICACIÓN
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 recomendada* 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/m². O Modificar la pauta de tratamiento de Bortezomib a 1,3 mg/m² una vez a la semana
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD	Interrumpir el tratamiento con Bortezomib hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bortezomib a dosis reducida de 0,7 miligramos/m² una vez a la semana
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Suspender Bortezomib

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/m²)	Día – – Día 1 4	Día Día 8 11	Período de descanso	Día Día 22 25	Día Día 29 32	Período de descanso
M (9 mg/m²) P (60 mg/m²)	Día Día Día Día 1 2 3 4	– –	Período de descanso	-- --	----	Período de descanso
BORTEZOMIB una vez a la semana (ciclos 5-9)						
Semana	1	2	3	4	5	6
Bortezomib (1,3 mg/m²)	Día – – – 1	Día 8	Período de descanso	Día 22	Día 29	Período de descanso
M (9 mg/m²) P (60 mg/m²)	Día Día Día Día 1 2 3 4	–	Período de descanso	--		Período 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. Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia	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 10⁹/l o ANC ≤ 0,75 x 10⁹/l (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib
Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Bortezomib (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Se debe reducir la dosis de Bortezomib en nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0,7 mg/m²)
Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas	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/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0,7 mg/m²). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la Tabla 1.

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/m²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período 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/m²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 50 mg	Diario	Diario	-	-
	T 100 mg[a]	-	-	Diario	Diario
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-
	Ciclos 2 a 4[b]				
	Bz (1,3 mg/m²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 200 mg[a]	Diario	Diario	Diario	Diario
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-

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 del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.
[b] En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento.

Ajustes de la dosis en pacientes que sean candidatos a recibir un trasplante
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 (VcRCAP)
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 secuestro 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
Toxicidad hematológica	
Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/μl	El tratamiento con 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. 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/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0,7 mg/m²).
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
Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas con 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/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0,7 mg/m²). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib como se explica en la Tabla 1.

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 posológicas en esta población. En un estudio en linfoma de células del manto en pacientes no tratados previamente, el 42,9% y el 10,4% de los pacientes expuestos a Bortezomib estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. En pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes, 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*	Concentración de bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	≤ 1,0x LSN	> LSN	Ninguna
	> 1,0x-1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5x-3x LSN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m² en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m² o reducir más la dosis a 0,5 mg/m² en los siguientes ciclos en función de la tolerabilidad del paciente.
Grave	> 3x LSN	Cualquiera	

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

Insuficiencia renal
La farmacocinética de bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] > 20 ml/min/1,73 m²), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr < 20ml/min/1,73 m²).
Se debe administrar Bortezomib después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de bortezomib.

Población pediátrica
La seguridad y eficacia de Bortezomib no ha sido establecida en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

MODO DE ADMINISTRACION

Precauciones para la administración:
Bortezomib es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación.
Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel. Se ha reportado irritación local de la piel en el 5% de los pacientes. Pero la extravasación de Bortezomib no se asoció con daños del tejido.
Reconstitución / Preparación para su Administración Intravenosa Previo al uso: los contenidos de cada frasco ampolla deben reconstituirse con 3,5 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% Inyectable. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.
Antes de su administración, y siempre que el envase y la solución lo permitan, deberá controlarse visualmente que los productos medicinales parenterales no contengan material particulado ni haya decoloración. Si se observa alguna decoloración o materia particulado, no se deberá usar el producto reconstituido.
Reconstitución / Preparación para su Administración Subcutánea Previo al uso: los contenidos de cada frasco ampolla deben reconstituirse con 1,4 ml de solución estéril para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) al vial que contiene el polvo de Bortezomib. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.
Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución, para descartar la presencia de partículas y decoloración. Si se observa alguna decoloración o materia particulado, no se deberá usar el producto reconstituido.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo, al boro o a alguno de los excipientes.
Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

ADVERTENCIAS
Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica o Resúmen de las Características de Producto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con 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 Bortezomib.
Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea.

BORTEZOMIB NO SE DEBE ADMINISTRAR POR VÍA INTRATECAL.

Toxicidad gastrointestinal
La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.
Toxicidad hematológica
El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios con pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con BORTEZOMIB y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcRCAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pre tratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial < 75.000/microlitro (μl), el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento ≤ 25.000/microlitro (μl) durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/microlitro (μl); en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/microlitro (μl), sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de ≤ 25.000/μl durante el estudio.
Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de Bortezomib. El tratamiento con Bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es <25.000/microlitro (μl) o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es ≤ 30.000/microlitro (μl).
Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.
Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se debería supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la trasfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.
En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo.

Reactivación del virus herpes zóster
Se recomiendo la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bortezomib.

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

Leuco encefalopatía multifocal progresiva (LMP)
Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con Bortezomib.
Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se diagnostica LMP.
El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipostesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.
En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada a una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.
Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben Bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.
Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.
En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos. Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben BORTEZOMIB en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.
Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

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

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

Trastornos pulmonares
Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distress 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 Bortezomib.
No se recomienda el régimen específico de administración concomitante de Daunorubicina y Bortezomib con dosis altas de Citarabina (2 gramos/m² por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal
Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia 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 Bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades.

Acontecimientos 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 bortezomib.

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

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Los estudios in vitro indican que bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.
El efecto de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), muestra un incremento medio de la AUC para bortezomib del 35% (CI90% [1,032 a 1,772]) basado en datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, ritonavir).
El omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19 no tuvo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa).
El efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa) de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, muestra una reducción media del AUC de bortezomib del 45% basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida.
Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con Bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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

Embarazo
No se dispone de datos clínicos de bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratógeno de bortezomib.
En estudios no clínicos, bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado.
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	Pancitopenia, Neutropenia febril, Coagulopatía, Leucocitosis, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, 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 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, 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	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, Trastornos convulsivos, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoideo), Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal, Parálisis, Paresia, Pre síncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo, Trastornos 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
	Raras	Lesión corneal, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus), Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco Frecuentes	Taponamiento cardiaco, 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 peri renal), Insuficiencia circulatoria periférica, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)
	Raras	Embolismo periférico, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas, Tos
	Poco Frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar, Broncoespasamo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Hipoxemia, Congestión de vías respiratorias, Hipoxia, Pleuritis, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de distress respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial, Hipocapnia, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos 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, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal, Trastorno de las glándulas salivales
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis, Edema lingual, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma, Úlcera y perforación gastrointestinal, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas oro faríngeas, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos Hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas
	Poco Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por Citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema, Prurito, Eritema, Piel seca
	Poco Frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatosis Neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatitis, Trastorno capilar, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de cúbito, Acné, Ampolla, Trastorno de la pigmentación
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de foto sensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	Dolor músculo esquelético
	Frecuentes	Espasmos musculares, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	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, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones músculo esqueléticas 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, Retención urinaria, Trastorno de la micción, Proteinuria, Azoemia, Oliguria, Poliquiuria
	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 bulbares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy Frecuentes	Pirexia, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor, Malestar
	Poco Frecuentes	Deterioro de la salud física general, Edema facial, Reacción en el lugar de inyección, Trastorno de las mucosas, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación, Complicación relacionada con el catéter, Cambio en la sed, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal, Dolor en el lugar de inyección
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección, Hernia (incluyendo de hiato), Deterioro de la cicatrización, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardiaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco Frecuentes	Hiperbilirrubinemia, Análisis de proteínas anormal, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT), Alteración del índice normalizado internacional, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica, Análisis de orina anormal
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco Frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas, Escalofríos, Lesión facial, Lesión articular, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos
Trastornos psiquiátricos	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 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 distress respiratorio agudo, embolismo pulmonar, neumonitis, hipertensión pulmonar, edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos Gastro intestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos, Diarrea, Estomatitis, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas), Distensión abdominal, dispepsia, dolor oro faríngeo, gastritis, ulceras bucales, molestias abdominales, disfagia, inflamación gastrointestinal, dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal u esplénico) trastorno oral
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)
Trastornos Hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar
	Frecuentes	Prurito, dermatitis, exantema
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares, Dolor músculo 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

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 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 ≥ 5 % superior (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), Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), infección por virus Herpes, infecciones bacterianas, infección de las vías respiratorias altas/bajas, infección fúngica, herpes simple
	Poco frecuentes	Hepatitis B, infección, bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia, Neutropenia febril, Neutropenia, Leucopenia, Anemia, Linfopenia
	Frecuentes	Leucopenia, Linfopenia
	Poco frecuentes	Pancitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia, Glucemia anormal, hiponatremia, diabetes mellitus, retención de líquidos
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral

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.

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

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.

CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15ºC y 30ºC.
PROTEGER DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO Nº57.765

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

04947.02

kemex laboratorio

Prospecto: información para el Paciente

BORTMEX
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyectable- Vía de administración IV – Subcutánea

Industria Argentina Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
-Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
-Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
-Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:
1.Qué contiene BORTMEX y para qué se utiliza
2.Qué necesita saber antes de empezar a usar BORTMEX
3.Cómo se usa BORTMEX
4.Posibles efectos adversos. Qué cuidados debo tener mientras recibo BORTMEX
5.Conservación de BORTMEX
6.Contenido del envase e información adicional. Qué debo hacer ante una sobredosis

1.Qué es BORTMEX y para qué se utiliza
BORTMEX contiene el principio activo bortezomib, un "inhibidor proteosómico". Los proteosomas juegan un papel importante en controlar el funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer, interfiriendo con su funcionamiento.

-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.

2.Qué necesita saber antes de empezar a usar BORTMEX

No use BORTMEX si:
- es alérgico al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- tiene ciertos problemas pulmonares o de corazón graves

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si presenta lo siguiente:
•número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos
•problemas de hemorragia y/o bajo número de plaquetas en sangre
•diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos
•antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento
•problemas de riñón
•insuficiencia hepática de moderada a grave (problemas de hígado)
•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
•pérdida de memoria, alteraciones del pensamiento, dificultad para andar 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.

Tendrá que hacerse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con BORTMEX para comprobar el recuento de las células de la sangre de forma regular.

Antes de empezar el tratamiento con BORTMEX, debe leer el prospecto de todos los medicamentos que tiene que tomar en combinación con BORTMEX para consultar la información relacionada con estos medicamentos.
Cuando use junto a talidomida, se debe prestar especial atención a la realización de pruebas de embarazo y a las medidas de prevención.

Niños y adolescentes
BORTMEX no se debe usar en niños y adolescentes porque no se sabe cómo les afectará el medicamento.

Uso de BORTMEX con otros medicamentos
Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

En particular, informe a su médico si está usando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:
-ketoconazol, para tratar infecciones por hongos
-rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias
-carbamazepina, fenitoína o fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia
-hierba de San Juan, utilizada para la depresión u otras situaciones
-antidiabéticos orales

Embarazo y lactancia
No debe usar BORTMEX si está embarazada a no ser que sea claramente necesario.
Tanto los hombres como las mujeres que usan BORTMEX deben utilizar anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, se queda embarazada, informe inmediatamente a su médico.

No debe dar el pecho mientras esté usando BORTMEX. Consulte a su médico cuando es seguro reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
BORTMEX puede causar cansancio, mareos, desmayos 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 cauteloso.

3. Cómo usar BORTMEX
Su médico le indicará la dosis de Bortezomib de acuerdo con su talla y su peso (superficie corporal). La dosis de inicio habitual de 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).

Mieloma múltiple en progresión
Cuando Bortezomib se administra solo, recibirá 4 dosis de Bortezomib por vía intravenosa o subcutánea los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un intervalo de 10 días "de descanso" sin tratamiento. Este periodo de 21 días (3 semanas) corresponde con un ciclo de tratamiento. Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

También es posible que reciba Bortezomib junto con los medicamentos doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona.

Cuando Bortezomib se administra junto con doxorubicina liposomal pegilada, recibirá Bortezomib por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m^2 se administra el día 4 del ciclo de tratamiento de Bortezomib de 21 días, mediante una perfusión intravenosa después de la inyección de Bortezomib. Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

Cuando Bortezomib se administra junto con dexametasona, recibirá Bortezomib por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y dexametasona 20 mg se administra por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, del ciclo de tratamiento de Bortezomib de 21 días. Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

Mieloma múltiple no tratado previamente
Si no se ha tratado antes de mieloma múltiple y no es candidato a recibir un trasplante de células precursoras de la sangre, recibirá Bortezomib junto con otros dos medicamentos; melfalán y prednisona.

En este caso, la duración de un Bortezomib de tratamiento es de 42 días (6 semanas). Recibirá 9 ciclos (54 semanas).
•En los ciclos 1 a 4, Bortezomib se administra dos veces a la semana los días 1, 4, 8, 11 22, 25, 29 y 32.
• En los ciclos 5 a 9, Bortezomib se administra una vez a la semana los días 1, 8, 22 y 29.

Melfalán (9 mg/m^2) y prednisona (60 mg/m^2) se administran vía oral durante los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo.

Si no ha recibido previamente ningún tratamiento para el mieloma múltiple y es candidato a recibir un trasplante de células precursoras de la sangre, recibirá Bortezomib por vía intravenosa o subcutánea junto con los medicamentos dexametasona, o dexametasona y talidomida, como tratamiento de inducción.

Cuando Bortezomib se administra junto con dexametasona, recibirá Bortezomib por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y dexametasona se administra por vía oral en dosis de 40 mg los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento con Bortezomib de 21 días.
Recibirá 4 ciclos (12 semanas).

Cuando Bortezomib se administra junto con talidomida y dexametasona, la duración de un ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas).

Dexametasona 40 mg se administra por vía oral los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib de 28 días y talidomida se administra por vía oral una vez al día a dosis de 50 mg hasta el día 14 del primer ciclo y, si se tolera, la dosis de talidomida se aumenta a 100 mg en los días 15-28 y desde el segundo ciclo y posteriores se puede aumentar aún más a 200 mg diarios.
Puede recibir hasta 6 ciclos (24 semanas).

Linfoma de células del manto no tratado previamente
Si no se ha tratado antes de linfoma de células del manto recibirá Bortezomib por vía intravenosa o subcutánea junto con los medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. Bortezomib se administra por vía intravenosa o subcutánea en los días 1, 4, 8 y 11, seguido por un "periodo de descanso" sin tratamiento. La duración de un ciclo de tratamiento es de 21 días (3 semanas). Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

Los siguientes medicamentos se administran mediante perfusión intravenosa en el día 1 del ciclo de tratamiento de Bortezomib de 21 días:

Rituximab a dosis de 375 mg/m^2, ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m^2 y doxorubicina a dosis de 50 mg/m^2.

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

Cómo se administra Bortezomib
Este medicamento se administra por vía intravenosa o subcutánea. Se le administrará Bortezomib por un profesional sanitario experto en el uso de medicamentos citotóxicos.

El polvo de Bortezomib se tiene que disolver antes de la administración. Se hará por un profesional sanitario. Luego, la solución reconstituida se inyecta en una vena rápidamente en un tiempo de 3 a 5 segundos.

Si recibe más Bortezomib del que debe
Este medicamento será administrado por su médico o enfermero, por lo que es improbable que reciba una cantidad excesiva. En el caso improbable de que se produzca una sobredosis, su médico le vigilará por si presenta efectos adversos.

4. Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, BORTMEX puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos pueden ser graves.

El tratamiento con BORTMEX 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 BORTMEX, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede experimentar una reducción en el número de:

-plaquetas que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moratones), o de hemorragia 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 con síntomas como 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 (afecta a más de 1 paciente de cada 10)
•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
•Fiebre, escalofríos

Sensación de malestar (náuseas) o vómito, dolor de estómago, pérdida de apetito
•Estreñimiento con o sin hinchazón (puede ser grave)
•Diarrea: si aparece, es importante que beba más agua de lo habitual.
•Su médico puede darle otro medicamento para controlar la diarrea Agotamiento (cansancio), sensación de debilidad Dolor de cabeza Diferentes tipos de erupciones
•Dolor muscular, dolor óseo

Efectos adversos frecuentes (afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 100)
•Insuficiencia cardiaca, sensación de latidos más rápidos del corazón
•Presión arterial baja, bajada 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, fallo de los riñones
•Sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento
•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 Picor de piel, infecciones cutáneas, bultos en la piel o piel seca Rubor facial o rotura de capilares pequeños
•Enrojecimiento de la piel o enrojecimiento y dolor en el sitio de la inyección Deshidratación
•Ardor de estómago, hinchazón, eructo, flatulencia, 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 o espalda
•Visión borrosa, ojos secos
•Infección de la capa más externa del ojo y de la superficie interna de los párpados (conjuntivitis)
•Hemorragias nasales
•Dificultad 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 (afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 1.000)
•Ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, disminución de la frecuencia cardiaca
•Inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones
•Problemas de coagulación sanguínea
•Inflamación del revestimiento del corazón
•Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído, infección dental y celulitis
•Deposiciones sanguinolentas, hemorragias cerebrales o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina
•Parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o cambios en, o disminución de la sensibilidad (tacto, oído, gusto, olfato), trastornos de la atención, temblores
•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, respiración jadeante 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 afectan a la absorción de la sal y del agua Hiperactividad de la glándula tiroides
•Irritación o inflamación ocular, ojos demasiado húmedos, dolor de ojos, infecciones oculares, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo o sensibilidad a la luz 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 Dolor de boca, arcadas
•Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, movimiento escaso del intestino, vómitos de sangre Infecciones por bacterias
•Inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares Inflamación o dolor de los genitales, problemas para lograr una erección
•Aumento del apetito, aumento de peso
•Sed
•Muerte
•Hepatitis, hinchazón del hígado, hemorragia del hígado
•Trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección
•Reacciones y trastornos cutáneos, palidez de la piel
•Moratones y caídas
•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.
•Uñas débiles o quebradizas

Efectos adversos raros (afecta a entre 1 y 10 pacientes de cada 10.000)
•Problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho Rubor
•Decoloración de las venas Circulación insuficiente 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)
•Infecciones por virus
•Cambios o anomalías de la función intestinal Trastornos cerebro vasculares 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
•Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol Demacración o pérdida de masa corporal
•Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina
•Fístula
•Derrame articular
•Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies y de la mandíbula
•Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales) Fractura de cráneo
•Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones Quistes benignos Cáncer de riñón
•Enfermedad de la piel parecida a la psoriasis Cáncer de piel
•Aumento de las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre Reacción anormal a las transfusiones de sangre
• Pérdida parcial o total de la visión
•Sueños anormales
•Pérdida de líbido
• Babeo
•Ojos saltones Respiración acelerada Dolor rectal
•Cálculos biliares
•Olor anormal de la orina
•Hernia
•Heridas

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe inmediatamente a su médico.

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

5. Conservación de BORTMEX
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de su fecha de vencimiento que aparece en el frasco ampolla y en el envase.

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. Proteger de la luz, en su envase original.

Cuando se reconstituye según indicaciones, BORTMEX se debe conservar a Temperatura ambiente. BORTMEX ya reconstituido deberá administrarse dentro de las 8 horas de su preparación.

BORTMEX es exclusivamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional Composición de BORTMEX
Reconstitución/ Preparación para su Administración Intravenosa Previo al uso: los contenidos de cada frasco ampolla deben reconstituirse con 3,5 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% Inyectable. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

Antes de su administración, y siempre que el envase y la solución lo permitan, deberá controlarse visualmente que los productos medicinales parenterales no contengan material particulado ni haya decoloración. Si se observa alguna decoloración o materia particulado, no se deberá usar el producto reconstituido.

Reconstitución/ Preparación para su Administración Subcutánea Previo al uso: los contenidos de cada frasco ampolla deben reconstituirse con 1,4 ml de solución estéril para inyección de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) al vial que contiene el polvo de Bortezomib. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

Antes de la administración, inspeccione visualmente la solución, para descartar la presencia de partículas y decoloración Si se observa alguna decoloración o materia particulado, no se deberá usar el producto reconstituido.

Conservar a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C. Protegerlo de la luz en su envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

PRESENTACIÓN
BORTMEX 3,5 mg – Polvo Liofilizado para Inyectable
Envase conteniendo **1 frasco ampolla**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº 57.765
Directora Técnica: Natalia Alonso – Farmacéutica.
Elaborado por: Laboratorio Kemex S.A.
Nazarre 3446 - (C1417DXH)
Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina. Tel: 011-4138-1000

kemex laboratorio

04948.00