Producto: Bleocris (Bleomicina 15 U)
Presentación: Polvo liofilizado para solución inyectable
País/es: Ecuador
Versión el proceso interno P01

Material: Prospecto
Medida: 180 x 250 mm
Código de Material Nuevo: 120769-00
Código Visual: 20 - 24 - 30
Código de Material Anterior: 120333-01
Soporte: Según Especificación
Gramaje: Según Especificación
Color: Negro

Referencias (No imprimir Filete)
Cotas

Proceso#	Fecha - Sector	Modifcaciones Realizadas
P00		
P01		marca registrada
P02		
P03		
P04		
P05		
P06		
P07		
P08		
P09		
P10		

420 mm
297 mm

Knight®

Bozob®

Bortezomib 3,5 mg

VÍA INTRAVENOSA / VÍA SUBCUTÁNEA

Polvo liofilizado para solución inyectable
Venta bajo receta médica
Industria Argentina

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA
Cada frasco ampolla contiene:
Bortezomib ..... 3,5 mg
Excipiente: Manitol ..... 35,0 mg

ACCION TERAPEUTICA
Agente Antineoplásico.

CODIGO ATC
L01XX32

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA
Mecanismo de Acción
Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina, 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 proteasoma 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 preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

FARMACODINAMIA
Después de la administración dos veces por semana de dosis de Bortezomib de 1 mg / m² y 1,3 mg / m² (n = 12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (respecto al valor basal) en la sangre entera se observó 5 minutos luego de la administración del fármaco. La inhibición máxima comparable de la actividad del proteasoma 20S se evidencio entre dosis de 1 y 1,3 mg / m².
La inhibición máxima varió de 70% a 84% y del 73% al 83% para el régimen de dosis de 1 mg / m² y 1,3 mg / m², respectivamente.

FARMACOCINETICA
Absorción
Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 mg/m² y una dosis de 1,3 mg/m² a 24 pacientes con Mieloma múltiple (12 para cada nivel de dosis), la media de las concentraciones plasmáticas máximas luego de la primera dosis de Bortezomib (Día 1) fueron 57 y 112 ng / ml, respectivamente.
En dosis siguientes, cuando se administró 2 veces por semana, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observadas oscilaron de 67 hasta 106 ng/mL para la dosis de 1,0 mg/m² y de 89 a 120 ng/mL para la dosis de 1,3 mg/m².
El promedio de la semivida de eliminación (t1/2) de Bortezomib en dosis múltiples osciló entre 40-193 horas luego de la dosis de 1 mg/m², y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1.3 mg/m². Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. El clearance corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 L/hora para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 miligramos/m², respectivamente y variaron de 15 a 32 L/hora y 18 a 32 L/hora después de las dosis siguientes para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.
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 para la administración intravenosa y subcutánea. La Cmax luego de la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La relación media geométrica del AUClast fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% - 122,80%.
Distribución
El volumen medio de distribución (Vd) de Bortezomib varió desde aproximadamente 498 hasta 1.884 L/m² después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis múltiple de 1,0 mg/m² ó 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos.
En el intervalo de concentración del Bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo /mililitro, la unión a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 83% por sobre el rango de concentración de 100 a 1000 ng/ml.
Metabolismo
Ensayos in vitro con microsomas de hígado humano e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano, indican que Bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2. La vía metabólica principal 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. Los datos plasmáticos agrupados de 8 pacientes a los 10 y 30 minutos después de la dosis indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con el fármaco original.
Eliminación
Las vías de eliminación de Bortezomib aún no han sido caracterizadas en humanos.
Poblaciones especiales
Edad
El análisis de los datos después de la primera dosis del Ciclo 1 (día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que recibieron dosis intravenosas de 1 mg / m² y 1,3 mg / m² mostraron que tanto la AUC dosis-normalizada y Cmax tienden a ser menores en los pacientes más jóvenes. Los pacientes menores a 65 años de edad (n = 26) tuvieron medias de AUC dosis-normalizadas % y Cmax alrededor del 25% menores que aquellos mayores o iguales a 65 años de edad (n = 13).
Sexo
Los valores medios del AUC dosis*-normalizadas y de la Cmax fueron comparables entre varones y mujeres, después de la primera dosis del Ciclo 1 (día 1) para las dosis de 1 y 1.3 mg/m².
Grupos étnicos
El efecto de la etnia no pudo ser evaluado ya que la mayoría de los pacientes eran caucásicos.
Insuficiencia hepática
El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de bortezomib se evaluó en 60 pacientes con cáncer en dosis de Bortezomib que fueron de 0,5 a 1,3 mg / m². En comparación con los pacientes con función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no alteró el AUC dosis-normalizada de Bortezomib AUC.
Sin embargo, los valores medios de AUC dosis-normalizada se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Una dosis inicial más baja se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, quienes deben ser estrechamente monitorizados.
Insuficiencia renal
En un estudio farmacocinético realizado en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal que fueron clasificados de acuerdo a sus valores de clearance de creatinina (CrCl) dentro de los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥ 60 ml / min / 1,73 m², N = 12), leve (clearance de creatinina = 40-59 ml / min / 1,73 m², N = 10), moderada (clearance = 20-39 ml / min / 1,73 m², N = 9), y grave (clearance <20 ml / min / 1,73 m², N = 3). También se incluyó un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también (N = 8). A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg / m² de Bortezomib dos veces por semana. La exposición de bortezomib (AUC dosis-normalizada y Cmáx) fue comparable entre todos los grupos.
Pediatría
No existen datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.
Citocromo P450
Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 en los microsomas de hígado humano, con valores de IC50 de > 30 µM (> 11.5µg / ml). Bortezomib puede inhibir la actividad del 2C19 (IC50 = 18 m, 6.9 g / ml) y aumentar la exposición a los fármacos que son sustratos para de enzima.
Bortezomib no indujo las actividades del citocromo P450 3A4 y 1A2 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN
General:
Dosis recomendada:
La dosis recomendada de Bortezomib es 1,3 mg/m². Bortezomib puede ser administrado por vía intravenosa en una concentración de 1mg/ml, o por vía subcutánea a una concentración de 2.5mg/ml. Bortezomib no debe suministrarse por otra vía distinta a las anteriores. Uso por vía intratecal es fatal.
Debido a que cada vía de administración conlleva una concentración distinta del producto reconstituido, se deberá prestar especial cuidado cuando se calcula el volumen a aplicar.
Cuando se administra por vía intravenosa, se realiza mediante una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos.
Dosis en mieloma múltiple no tratado previamente
Bortezomib se administra en combinación con los fármacos orales Melfalán y Meprednisona durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 1. En Ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En los Ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29).
Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de BOZOB.

Tabla 1 Dosis en mieloma múltiple no tratado previamente
Bortezomib = BOZOB; m = melfalán, p=prednisona

Bortezomib 2 veces por semana (Ciclos 1-4)												
Semana		1				2		3	4		5		6
Bortezomib (1.3mg/m²)	Día 1		--	--	Día 4	Día 8	Día 11	período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	período de descanso
m(9 mg/m²) p(60 mg/m²)	Día 1		Día 2	Día 3	Día 4	--	--	período de descanso	--	--	--	--	período de descanso

Bortezomib una vez por 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	Día29	período de descanso
m (9mg/m²) p (60mg/m²)	Día Día 1 2	Día Día 3 4	--	período de descanso	--	--	período de descanso	

Modificación de la Dosis en terapia combinada con Melfalán y Prednisona
Antes del inicio de cualquier ciclo de la terapia con Bortezomib combinado con Melfalán y Prednisona
- El recuento de plaquetas deberá ser ≥70 x 10⁹/L y el conteo total de neutrófilos deberá ser ≥ 1.0 x 10⁹/L
- Toxicidades no hematológicas deberán haberse resuelto a Grado 1 o a nivel basal.

Tabla 2: Modificaciones de dosis durante ciclos combinados de Bortezomib con Melfalán y Prednisona

Toxicidad	**Modificación de dosis o retraso**
Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se existe Neutropenia grado 4 o trom- bocitopenia, o se observa trombocitopenia con sangrado durante el ciclo previo.	Considerar una reducción de la dosis de Melfalan en un 25% en el ciclo siguiente.
Si el recuento de plaquetas no se encuentra por encima del 30 x 10⁹/L , o el Recuento absoluto de Neutrófilos (ANC) no se encuentra por encima del 0.75 x 10⁹/L, en un día de administración de BOZOB (distinto al día 1)	Demorar la dosis de Bortezomib
Si se retrasan varias dosis de BOZOB en ciclos consecutivos, debido a su toxicidad	Reducir la dosis de Bortezomib se debe reducir en 1 nivel de dosis (De 1.3mg/m² a 1 mg/m², o de 1mg/m² a0.7mg/m²)
Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3	La dosis de Bortezomib se debe reducir en un nivel de dosis (de 1.3 mg/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0.7mg/m²) La terapia con Bortezomib se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, Bortezomib se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (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 Bort- ezomib y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar Bortezomib como se describe en la Tabla 1.

Dosis en Linfoma de células del Manto no tratado previamente
Bortezomib (1,3 mg / m²) se administra por vía intravenosa en combinación con Rituximab intravenoso, Ciclofosfamida, Doxorrubicina y Prednisona oral en 6 ciclos de 3 semanas-tratamiento de los ciclos de tratamiento de seis semanas-3 como se muestra en la tabla 3 Bortezomib se administra en primer lugar seguido por Rituximab. Bortezomib se administra dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8, y 11), seguido de un período de descanso de 10 días en los días 12-21. Para los pacientes cuya respuesta se evidencia por primera vez en el 6to ciclo, se recomiendan dos ciclos adicionales.
Al menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas BOZOB

Tabla 3: Dosis en Linfoma de células del Manto no tratado previamente

Bortezomib 2 veces por semana (6 ciclos de 3 semanas)								
Semana	**1**					**2**		**3**
BOZOB (1.3 mg/m²)	Día 1	-	-	Día 4	-	Día 8	Día 11	Periodo Descanso
Rituximab (375 mg/m²) Ciclofosfamida (750 mg/m²) Doxorrubicina (50 mg/m²)	Día 1	-	-			-	-	Periodo Descanso
Prednisona (100 mg/m²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	-	-	Periodo Descanso

Esquema de modificación de dosis en terapia combinada con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona
Antes del inicio del primer día de cada ciclo (excepto Ciclo 1)
- El recuento de plaquetas deberá ser al menos 100 x 109/L y el recuento absoluto de neutrófilos deberá ser igual o mayor a 1500 neutrófilos.
- La Hemoglobina deberá ser al menos 8 g/dL (al menos 4.96 mmol/L)
- Toxicidades no hematológicas deberán haberse resuelto a Grado 1 o a nivel basal.
- Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se inicia cualquier toxicidad hematológica grado 3 o toxicidades no hematológicas, excluyendo neuropatías.

Tabla 4: Modificación de dosis en los días 4,8 y 11, durante ciclos de combinación de BOZOB con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorrubicina y terapia con Prednisona

Toxicidad	**Retraso o modificación de la dosis**
Toxicidad hematológica	
· Neutropenia Grado 3 o mayor, o recuento de plaquetas ≤ 25 x10⁹/L	Retener la terapia con Bortezomib por hasta 2 semanas, hasta que el paciente tenga un ANC igual o por encima de 0.75 x 10 ⁹/L y un recuento de plaquetas por encima de 25 x 10⁹/L • Si,luegoqueBortezomibfueraretrasado, no se remedia la toxicidad, discontinuar Bortezomib. • Si la toxicidad se resuelve en forma que el paciente tenga un ANC igual o por encima de 0.75 x 10 ⁹/L y un recuento de plaquetasporencimade25x10⁹/L,ladosis de BOZOB deberá reducir en un nivel(de 1.3 mg/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0.7 mg/m²)
Toxicidad Grado 3 o mayor, o toxicidades no hematológicas	Demorar la terapia con Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad hayan disminuido a grado 2 o mejor. Luego, Bortezomib deberá ser reiniciado con una reducción del nivel de dosis (de1.3 mg/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0.7 mg/m²). Para dolor neuropático asociado con Bortezomib o neuropatía periférica, ver esquema de dosis en tabla.

Dosis y modificaciones de la dosis para el mieloma múltiple en recaída y recaída de células del manto
Bortezomib (1.3mg/m²) se administra dos veces por semana durante 2 semanas (Días 1,4,8 y 11) seguidos por un periodo de descaso de 10 días (día 12 a 21). Para terapia extensa de más de 8 ciclos, Bortezomib deberá ser administrado bajo el esquema estándar o, para recaídas en mieloma múltiple, en un esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (Días 1, 8, 15, 22), seguidas de un periodo de descanso de 13 días (Días 23 a 35). Deberán pasar al menos 72hs entre dosis consecutivas de Bortezomib.
Los pacientes con mieloma múltiple que han respondido previamente al tratamiento con Bortezomib (ya sea solo o en combinación) y que hayan recaído al menos al 6to mes de la terapia con Bortezomib previa, deberán comenzar con Bortezomib a la última dosis tolerada. Para los pacientes retratados se deberá administrar Bortezomib 2 veces por semana (1,4, 8 y 11) cada 3 semanas durante no más de 8 ciclos. Deberán pasar al menos 72hs entre dosis consecutivas de Bortezomib.
Bortezomib puede ser administrado tanto solo o en combinación con Dexametasona.
Se deberá demorar la terapia con Bortezomib al inicio de cualquier toxicidad no hematológica grado 3 o hematológica grado 4, excluyendo neuropatías. Una vez que los síntomas de toxicidad se han resuelto, la terapia con Bortezomib podrá ser reiniciada con una reducción de dosis del 25%.

Dosis para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo (para pacientes que han recibido al menos una terapia previa.
Terapia combinada con doxorubicina liposomal pegilada
Bozob puede ser administrado vía intravenosa o subcutánea en la dosis recomendada de 1.3mg/m² superficie corporal dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de 21 días de tratamiento. Estos periodos de 3 semanas se consideran un ciclo de tratamiento.
Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de Bozob.
La doxorubicina liposomal pegilada se administra en una concentración de 30mg/m² el 4to dia del ciclo del tratamiento con Bozob en forma de una infusión intravenosa de 1 hora luego de la inyección de Bozob.
Se pueden administrar hasta 8 ciclos de esta terapia combinada siempre y cuando los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento.
Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar el tratamiento por al menos 2 ciclos luego de la primera evidencia de respuesta completa, aun si esto requiere extender el tratamiento por más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteina continuaron disminuyendo luego de 8 ciclos pueden continuar hasta tanto el tratamiento sea tolerado y continúen respondiendo.
Dosis en terapia combinada con dexametasona
Bozob puede ser administrado vía intravenosa o subcutánea en la dosis recomendada de 1.3mg/m² superficie corporal dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de 21 días de tratamiento. Estos periodos de 3 semanas se consideran un ciclo de tratamiento. Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de Bozob.
Dexametasona se administra por vía oral en una dosis de 20 mg los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de Bozob.
Los pacientes que alcanzan una respuesta o presentan enfermedad estable luego de 4 ciclos de esta terapia combinada pueden continuar recibiendo dicha combinación por un máximo de 4 ciclos.
Modificación de dosis en neuropatía periférica
Se deberá considerar iniciar Bortezomib en forma subcutánea para pacientes con preexistencia o alto riesgo de neuropatía periférica. Los pacientes con neuropatía preexistente severa deberán iniciar el tratamiento con Bortezomib solo luego de una evaluación riesgo- beneficio.
Los pacientes que experimenten nueva o empeoramiento de la neuropatía periférica durante el tratamiento con Bortezomib pueden requerir una disminución de la dosis o un esquema menos intensivo.
Las modificaciones de esquema y dosis para los pacientes que presenten neuropatías asociadas con Bortezomib se detallan en la tabla 5

Tabla 5
Modificación de la Dosis Recomendada para una Neuropatía Motora o Sensorial Periférica y/o Dolor Neuropático Relacionado con Bortezomib

Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica	**Modificación de la Dosis y el Régimen**
Grado 1 (parestesias y/o pérdida de reflejos) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (interfiere con las funciones pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir BOZOB a 1,0 mg/ m²
Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria)	Suspender la terapia con BOZOB hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de Bortezomib de 0,7 mg/ m², y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (Neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que tiene riesgo de vida o conduce a la parálisis)	Discontinuar BOZOB

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:
Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deben ser tratados con Bortezomib en la dosis recomendada.
Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa deberán iniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0.7mg/m² por cada inyección durante el 1er ciclo, seguido de un escalado de dosis a 1.0 mg/m² o se deberá considerar una reducción a 0.5 mg/m² basado en la tolerancia que presente el paciente.

Tabla 6: Dosis de inicio modificada en pacientes con insuficiencia hepática

	Nivel de Bilirrubina	**Niveles SGOT (AST)**	**Modificación de la dosis inicial**
Leve	Menor o igual que 1.0X ULN	Más que ULN	Ninguna
	Mayor que 1.0 - 1.5x ULN	Cualquier	Ninguna
Moderada	Mayor que 1.5 - 3 x ULN	Cualquier	0.7 mg/m² por cada inyección durante el 1er ciclo, seguido de un aumento de dosis a 1.0mg/m² o una reducción a 0.5 mg/m² basado en la tolerancia que presente el paciente.
Severa	Mayor que 3 x ULN	Cualquier	

ULN: límite superior del rango normal
AST: aspartato amino transferasa
SGOT: glutámico oxalacetico transaminasa sérica

Posología para pacientes con mieloma múltiple tratados previamente elegibles para trasplante células madre hematopoyéticas (terapia de inducción)
Terapia combinada con dexametasona
Bozob puede ser administrado vía intravenosa o subcutánea en la dosis recomendada de 1.3mg/m² superficie corporal dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de 21 días de tratamiento. Estos periodos de 3 semanas se consideran un ciclo de tratamiento. Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de Bozob.
La dexametasona se administra por vía oral en una dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento.

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.
Cuando se administre en forma subcutánea, los sitios para cada inyección deberán rotar. Las nuevas aplicaciones deberán ser dadas a una distancia de al menos 25 mm del sitio anterior de aplicación. Nunca se deberá aplicar sobre una área frágil, con hematoma, eritematosa o endurecida.
Si se produce alguna reacción en el sitio de inyección luego de la administración subcutánea de Bortezomib, puede administrarse una solución menos concentrada (1mg/ml en lugar de 2.5mg/ml) por la misma vía. En forma alternativa, se deberá considerar la administración I.V.
Reconstitución/ Preparación para su Administración Intravenosa o subcutánea
Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse con diferentes volúmenes de solución salina normal (0,9% Cloruro de Sodio Inyectable USP) según sea su vía de administración.
La concentración de la solución reconstituida para su administración por vía subcutánea (2.5 mg/ml) es mucho mayor que la concentración para la vía endovenosa (1 mg/ml). Por esta razón, se deberá prestar especial cuidado al calcular el volumen a ser administrado.
El producto reconstituido es estable durante 8 horas a temperatura ambiente y 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 partículas en suspensión ni haya decoloración. Si se observa alguna decoloración o partículas en suspensión, no se deberá usar el producto reconstituido.

Volumen de reconstitución y concentración final para la administración IV y SC

Vía de administración	**Bortezomib (mg/ vial)**	**Diluyente (0.9% Cloruro de sodio)**	**Concentración Final De Bortezomib (mg/mL)**
Intravenosa	3.5 mg	3.5 mL	1 mg/mL
Subcutánea	3.5 mg	1.4 mL	2.5 mg/mL

Cada dosis deberá individualizarse para prevenir sobredosaje. Luego de determinar la superficie corporal de cada paciente en mtrs², emplear las formulas siguientes para determinar el volumen BOZOB a ser administrado

Inyección intravenosa (1mg/ml):
Dosis de Bortezomib (mg/m²) x Superficie corporal (m²)= V de Bozob a administrar (ml) 1 mg/ml
Inyección subcutánea (2.5mg/ml):
Dosis de Bortezomib (mg/m²) x Superficie corporal (m²)= V de Bozob a administrar (ml) 2.5 mg/ml

CONTRAINDICACIONES
BOZOB está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (sin considerar reacciones locales) al Bortezomib, boro o manitol.
Se han detectado reacciones anafilácticas.
BOZOB está contraindicado para la administración intratecal.

ADVERTENCIAS
Bortezomib deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas.
Embarazo
Las mujeres con potencial fértil deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib.
No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria con Bortezomib. No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas.
Si se utiliza BOZOB durante el embarazo o bien, si la paciente quedara embarazada mientras se encuentra en tratamiento con esta droga, se deberá informar a la paciente acerca del daño potencial al feto.
Neuropatía periférica
El tratamiento con Bortezomib produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica.
Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento durante el tratamiento con Bortezomib. Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipostesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad.
En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de Bortezomib. Se deberá evaluar el riesgo beneficio de la terapia con Bortezomib.
Se deberá considerar iniciar la terapia por vía subcutánea en pacientes con alto riesgo o neuropatía periférica preexistente.
Hipotensión
Se han observado casos de hipotensión ortostática/postural. Estos casos se observan durante todo el tratamiento.
Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidratados.
El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineral corticoides.
Trastornos cardíacos
Se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente.
En pacientes con mieloma múltiple, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco emergente del tratamiento fue del 15% y del 13% en los grupos tratados con Bortezomib y Dexametasona, respectivamente. La incidencia de eventos de insuficiencia cardiaca (edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, edema pulmonar) fue similar en los grupos tratados con Bortezomib y con Dexametasona, 5% y 4%, respectivamente. Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.
Desórdenes Pulmonares
Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar inflitrativa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en pacientes que recibieron Bortezomib. Algunos de estos eventos han sido fatales.
Se ha detectado casos de hipertensión pulmonar en ausencia de falla cardiaca izquierda o desórdenes pulmonares significativos.
En el caso de síntomas nuevos o que se agraven los existentes, un diagnostico precoz debería ser realizado y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente.
Análisis de Laboratorio
Se deben controlar con frecuencia los recuentos sanguíneos completos a lo largo del tratamiento con Bortezomib.
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)
Se ha observado Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible en pacientes tratados con Bortezomib. El SEPR es un desorden neurológico raro y reversible, que puede presentar convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo,

confusión, ceguera y otras alteraciones neurológicas y visuales. Las imágenes cerebrales, preferentemente por RMN se utilizan para confirmar el diagnóstico. Se deberá discontinuar el tratamiento en los pacientes que presenten SEPR. Se desconoce si es seguro el reinicio de tratamiento con Bortezomib en pacientes que hayan experimentado SEPR.

Eventos adversos gastrointestinales

El tratamiento con Bortezomib puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos y a veces se requiere el uso de antieméticos y antidiarreicos. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos. Interrumpir la terapia con Bortezomib en casos severos.

Trombocitopenia/Neutropenia

Bortezomib está asociado con trombocitopenia y neutropenia que siguen un patrón cíclico con nadires que ocurren después de la última dosis de cada ciclo y recuperación típica antes de la iniciación del ciclo subsiguiente. El patrón cíclico de disminución y recuperación de plaquetas y neutrófilos permanece constante en los estudios de mieloma múltiple y linfoma de células del manto, sin evidencia de trombocitopenia acumulativa o neutropenia en los regímenes de tratamiento estudiadas.

Se deberá monitorear el recuento sanguíneo completo (CBC) con frecuencia durante el tratamiento con Bortezomib. Antes de cada dosis se deberá determinar el recuento de plaquetas Ajustar la dosis / esquema para la trombocitopenia.

Han ocurrido casos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral durante la trombocitopenia asociada con Bortezomib. La terapia de apoyo incluye transfusiones.

Síndrome de Lisis Tumoral

Debido a que Bortezomib es un agente citotóxico y puede matar rápidamente las células malignas, pueden ocurrir complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo del síndrome de lisis tumoral son aquellos con una alta carga tumoral previa al tratamiento. Estos pacientes se deben controlar minuciosamente y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Eventos adversos hepáticos

Se han reportado raros casos de insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben múltiples medicaciones concomitantes y con serias condiciones médicas subyacentes. Otros eventos hepáticos reportados incluyeron el aumento asintomático de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Algunos de estos cambios fueron reversibles después de la discontinuación de Bortezomib.

La información sobre la re-administración de Bortezomib a estos pacientes es limitada.

Pacientes con Deterioro Hepático

Bortezomib es metabolizado por las enzimas hepáticas. La exposición de Bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado o severo; estos pacientes deben ser tratados con dosis reducidas y ser supervisados de cerca para monitorear toxicidades.

Administración Crónica

En estudios realizados con animales con una dosis y un esquema similar al recomendado para los pacientes (dos veces por semana durante dos semanas seguido por 1 semana de descanso), las toxicidades observadas incluyeron tumefacción axonal y degeneración en los nervios periféricos, raíces espinales dorsales, y tractos de la médula espinal. Además, se observaron hemorragia multifocal y necrosis en el cerebro, ojo y corazón.

PRECAUCIONES

En general, el perfil de seguridad de los pacientes tratados con Bortezomib en monoterapia fue similar a la observada en pacientes tratados con Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona.

Embarazo Categoría D

Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias

Debido a que Bortezomib puede estar asociado con fatiga, mareos, síncope, hipotensión ortostática/ postural, diplopía o bien visión borrosa, los pacientes deben tener cuidado al operar maquinarias, incluyendo los automóviles.

Deshidratación/Hipotensión

Debido a que los pacientes que reciben terapia con Bortezomib pueden experimentar vómitos y/o diarrea, se debe advertir a los pacientes con respecto a medidas apropiadas para evitar la deshidratación. Los pacientes deben instruirse para buscar consejo médico si experimentan síntomas de mareos, desvanecimientos o períodos de desmayos.

Medicaciones Concomitantes

Los pacientes deben ser advertidos acerca del uso de medicaciones concomitantes que pueden estar asociadas con neuropatías periféricas (tales como amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas) o con una disminución de la presión arterial.

Neuropatía Periférica

Se debe instruir a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan neuropatía periférica o empeoramiento de la misma.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Bortezomib podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

Bortezomib es un sustrato del Citocromo P450, 3A4 2C19 y 1A2

Inhibidores del CYP3A4

Controlar a los pacientes para detectar signos de toxicidad Bortezomib y considerar una reducción de la dosis de Bortezomib si este debe administrarse en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir).

Inhibidores de CYP2C19

Según datos, la Co-administración de omeprazol, un fuerte inhibidor de CYP2C19, no tuvo ningún efecto sobre la exposición de bortezomib en pacientes.

Inductores de CYP3A4

La eficacia puede ser reducida cuando se utiliza Bortezomib en combinación con inductores potentes de CYP3A4; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 en pacientes que recibieron Bortezomib

La Hierba de San Juan (Hypericum perforatum) pueden reducir la exposición al Bortezomib de forma impredecible y debe ser evitada.

Dexametasona

La administracion concomitante de dexametasona, un inductor débil del CYP3A4 no tuvo efecto en la exposición de Bortezomib.

Melfalán-prednisona

La co-administración de melfalán-prednisona aumenta la exposición de Bortezomib en un 17%. Sin embargo, este aumento probablemente no sea clínicamente relevante.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría D. Las mujeres con potencial fértil deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib. No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria con Bortezomib.

Lactancia

Se desconoce si el Bortezomib se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en leche materna y a causa del potencial de reacciones adversas serias de Bortezomib en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que no amamanten mientras están siendo tratadas con Bortezomib.

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bortezomib en niños.

Pacientes de edad avanzada

Según bibliografía, no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre los pacientes más jóvenes tratados con Bortezomib, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en pacientes mayores.

Pacientes con diabetes

Los pacientes en tratamiento con agentes antidiabéticos orales que reciben el tratamiento con Bortezomib pueden requerir un cuidadoso control de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ver Posología

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Bortezomib no está influenciada por el grado de insuficiencia renal, por lo que no serían necesarios ajustes de dosis.

La diálisis puede reducir la concentración de Bortezomib, se recomienda que este sea administrado luego del procedimiento de diálisis

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se detallan en ADVERTENCIAS

- Neuropatía periférica
- Hipotensión
- Toxicidad Cardiaca
- Toxicidad Pulmonar
- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Toxicidad gastrointestinal
- Trombocitopenia / Neutropenia
- Síndrome de lisis tumoral
- Toxicidad hepática

Resumen de las reacciones adversas según órgano/sistema:

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con Bortezomib incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva),cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes tratados con Bortezomib en monoterapia o en combinación.

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones einfestaciones	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 estafilococcos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*,Neutropeniafebril,Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemiahemolítica#
	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 antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*,
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesiemia*,Acidosis,Desequilibrio hidrolectrolítico*, Sobrecargadeliquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia alalcohol
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 sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible#, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
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 cardiaca (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 cardiaca*, 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 perirenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/ bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar#, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensiónpulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón deloslabios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridiumdifficile)*, Colitisisquémica#, Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas.
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos 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 fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjun- tivo	Muy Frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflama- ciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugarde 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 del atroponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones deprocedimientos 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

NE = no especificado

**Agrupación de más de un término preferente de MedDRA*

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib.

En los seres humanos, se han notificado desenlaces fatales después de la administración de más del doble de la dosis terapéutica recomendada, que fueron asociados con la aparición aguda de hipotensión sintomática y trombocitopenia. En caso de una sobredosis, los signos vitales del paciente deben ser monitoreados y cuidados de soporte apropiado.

Estudios realizados en monos y perros mostraron que Bortezomib administrado por via intravenosa en dosis 2 veces más bajas que la dosis clínica recomendada en base a mg / m^2 estuvo asociado a un aumento en la frecuencia cardíaca, la disminución de la contractilidad, hipotensión y muerte. En estudios en perros, se observó un ligero aumento en el intervalo QT corregido con dosis que produjeron la muerte. En los monos, las dosis de 3,0 mg / m^2 y mayores (aproximadamente dos veces la dosis clínica recomendada) dieron por resultado hipotensión a luego de 1 hora después de la administración, con la progresión a la muerte en 12 a 14 horas después de la administración del fármaco.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777

Hospital Fernández (011) 4801-7767/ 808-2655

En Guatemala: Nº de Registro sanitario: PF-0000-0000

Conservar a temperatura menor a 30º C.VENTA BAJO RECETA MEDICA

CONSERVACION: En su envase original a temperatura ambiente entre 15º y 30ºC, protegido de la luz.

PRESENTACIÓN: estuche con un frasco-ampolla.

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas."

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Knight®

Knight® es una Marca Registrada de Knight Therapeutics Inc.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.744
Elaborado por **Laboratorio LKM S.A.,**
General Villegas 1320/1510, San Justo,
Pcia. de Bs. As., Argentina.
Dirección Técnica: Farm. M. Yanina Sanchez.
120734-00