

Potencial reproductivo en hombres y mujeres

Basado en su mecanismo de acción y hallazgo en estudio realizados en animales, Bortezomib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Pruebas de embarazo: verificar si la mujer se encuentra embarazada antes de iniciar el tratamiento.

Contracepción: aconsejar a los pacientes, con potencial reproductivo, que utilicen métodos efectivos de contracepción durante el tratamiento con Bortezomib y por 2 meses luego de la finalización del mismo.

Fertilidad: basado en el mecanismo de acción y hallazgos en animales, Bortezomib puede tener efecto en la fertilidad masculina y femenina.

Uso en pacientes pediátricos

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más comúnmente reportadas durante el tratamiento con Bortezomib incluyen: falla cardíaca, Síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, Síndrome de encefalopatía posterior reversible, Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda, y raramente neuropatía autonómica.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante el tratamiento son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluyendo sensorial), dolor de cabeza, parestesia, disminución del apetito, disnea, erupción cutánea, herpes zoster y mialgia.

Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 9 fueron consideradas por los investigadores por tener al menos una relación causal posible o probable con Bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en datos publicados.

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano de sistema y agrupación de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes (> 1/10); comunes (> 1/100 a < 1/10); poco comunes (> 1/1.000 a < 1/100); raras (> 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), no conocidas (no puede ser estimado de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 9: Reacciones adversas en los pacientes tratados con Bortezomib como agente único o en combinación

Clase de órgano	Incidenia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Comunes	Herpes zoster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco comunes	Infecciones*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus Herpes, Meningoencefalitis herpética, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infecciones relacionadas con el dispositivo de aplicación, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por virus Epstein - Barr, Herpes Genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga post viral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Carcinoma de células renales, Leucemia Plasmocítica, Micosis fungoides, Neoplasia benigna*, Masa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy comunes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Comunes	Linfopenia*, Leucopenia*
	Poco comunes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica**
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Desórdenes de plaquetas no especificado (NC), Púrpura Trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmune	Poco comunes	Angioedema**, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por complejos inmunes tipo III
Trastornos endocrinos	Infrecuentes	Hipertiroidismo*, Inapropiada secreción de la hormona antidiurética, Síndrome de Cushing*
	Raro	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy comunes	Apetito disminuido
	Comunes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucosa en sangre anormal*, Hipocalcemia*, Anomalidades enzimáticas*
	Poco comunes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso en el crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hipopotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio de electrolitos*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hipofosfatemia, Trastorno metabólico, Deficiencia de vitaminas del complejo B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Aumento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Comunes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco comunes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastornos psicóticos*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideas suicidas*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Neuropatías*, Neuropatía sensorial periférica, Disestesia*, Neuralgia*
	Comunes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareos*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco comunes	Temblo, Neuropatía periférica sensitivo motora, Discinesia*, Alteraciones en la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible**, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Desórdenes del habla*, Síndrome de piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastornos en la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracranial (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome de tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de las raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de la médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Distorsión motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
Trastornos oculares	Comunes	Hinchazón ocular*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco comunes	Hemorragia del ojo*, Infección del párpado*, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor ocular, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo párpados) NE, Desordenes de la visión, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica**, Diferentes grados de deterioro visual (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y laberinto	Comunes	Vértigo*
	Poco comunes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia hasta e incluyendo sordera, Malestar auditivo*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuritis vestibular, Trastornos del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco comunes	Taponamiento cardíaco**, Paro cardiorrespiratorio*, 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 en válvulas cardíacas*, Insuficiencia coronaria, Paro sinusal
Trastornos vasculares	Comunes	Hipertensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco comunes	Accidente cerebrovascular**, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolia periférica, Vasodilatación, Eritromelalgia, Linfedema, Palidez, Decoloración de la vena, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Comunes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías superiores altas y bajas*, Tos*
	Poco comunes	Embolia 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, Sibilancia
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distress respiratorio agudo, Apnea, Atelectasia, Neumotórax, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de la garganta, Garganta seca, Aumento de la secreción de las vías respiratorias altas, Irritación de la garganta, Síndrome de tos de las vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Comunes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo la mucosa)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco comunes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo intestino delgado)*, Malestar abdominal, Úlcera bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo <i>Clostridium difficile</i>)*, Colitis isquémica**, Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de la glándula salival*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema de lengua*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fealoma*, Ulceración y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Fisura anal, Periodontitis, Dolor del labio, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anormales
Trastornos hepatobiliares	Comunes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco comunes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
	Muy comunes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco comunes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Neurolisis epidérmica tóxica**, Síndrome de Stevens - Johnson**, Dermatitis*, Trastornos capilares*, Patequia, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudoración nocturna, Úlcera de decúbito**, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodiesstesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Fotosensibilidad, Seborrea, Sudoración fría, Desórdenes cutáneos NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno en las uñas
Trastorno musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy comunes	Dolor musculoesquelético*
	Comunes	Espasmos musculares*, Dolor en extremidades, Debilidad muscular
	Poco comunes	Contracciones musculares, Tumefacción de las articulaciones, Artritis*, Rigidez de articulaciones, Míopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdómólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor en la mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Comunes	Insuficiencia renal*
	Poco comunes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección de vías urinarias*, Signos y síntomas del tracto urinario*, Hematuria, Retención urinaria, Trastorno en la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de la vejiga
Trastornos del sistema reproductivos y mama	Poco comunes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción erectil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamarios en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Ulceración vulvar
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y del sitio de administración	Muy comunes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Comunes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco comunes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el sitio de la inyección*, Desórdenes de la mucosa*, Dolor en el pecho, Alteración en la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de temperatura del cuerpo*, Dolor en el sitio de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo repentina), Falla multiorgánica, Hemorragia en el sitio de la inyección*, Hemia (incluyendo hiatus)*, Alteración en la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el sitio de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor de pecho no cardíaco, Dolor en el sitio del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Comunes	Disminución de peso
	Poco comunes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis de sangre anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
Exploraciones complementarias	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Anormalidad del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado interaccional*, pH gástrico disminuido, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de Troponina I, Serología e identificación de virus*, Análisis de orina anormal*
	Poco comunes	Caída, Contusión
Lesiones, complicaciones en el procedimiento terapéutico y sobredosificación	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesiones faciales, Lesiones en articulaciones*, Quemaduras, Laceración, Dolor en el procedimiento, Lesiones por radiación*
	Poco comunes	Caída, Contusión
Procedimientos quirúrgicos y médicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado Inc= inclusive
* Terminología según MedDRA ** Reacción adversa postcomercialización

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Reactivación del virus del Herpes zoster

En un estudio publicado, la profilaxis antiviral se administró a 26% de los pacientes en el grupo de Bortezomib + meliflan + prednisona. La incidencia de activación del herpes zoster entre pacientes en el grupo de tratamiento fue de 17% para los pacientes no administrados con profilaxis antiviral, frente al 3% para los pacientes administrados con profilaxis antiviral.

Neuropatía periférica en las terapias combinadas

En los ensayos publicados en que Bortezomib fue administrado como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona y dexametasona-talidomida, la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes de combinación se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 10: Incidencia de neuropatía periférica durante el tratamiento de inducción por toxicidad y suspensión del tratamiento debido a la neuropatía periférica

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	VcTx (N=239)	TDx (N=126)	VcTx N=(130)
Incidencia de NP (%)				
Todos los grados	3	15	12	45
≥ grado 2	1	10	2	31
≥ grado 3	<1	5	0	5
Suspensión por NP	<1	2	1	5

VDDx = vincristina, doxorubicina, dexametasona; VcTx = Bortezomib, dexametasona;

TDx = talidomida, dexametasona; VcTx = Bortezomib, talidomida, dexametasona; NP = neuropatía periférica

Nota: la neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante

En un estudio publicado en el cual se inició un retratamiento con Bortezomib en 130 pacientes con mieloma múltiple recidivante que previamente tenían al menos una respuesta parcial en un régimen con Bortezomib, los eventos adversos más comunes, en todos los grados, que ocurrieron en menos del 25% de los pacientes fueron trombocitopenia (55%) y neuropatía (40%), anemia (37%), diarrea (35%) y constipación (28%). Todos los grados de neuropatía periférica se observaron en el 40% de los pacientes, mientras que en el 8,5% se observó neuropatía periférica grado ≥ 3. Diferencias notables en el perfil de seguridad de Bortezomib en monoterapia, en la administración subcutánea e intravenosa.

En un estudio publicado de fase III, los pacientes que recibieron Bortezomib por vía subcutánea, tuvieron 13% menos de incidencia de aparición de reacciones adversas toxicidad grado 3 o mayor, en comparación con la administración intravenosa; y una disminución del 5% en la necesidad de suspender el tratamiento.

La incidencia general de aparición de diarrea, dolor abdominal y gastrointestinal, condiciones de astenia, infecciones del tracto respiratorio alto y neuropatías periféricas, fue un 12-15% menor en el grupo que recibió administración subcutánea que en el grupo con administración intravenosa. Adicionalmente, la incidencia de aparición de Neuropatía periférica grado 3 o mayor, fue un 10% menor, y la tasa de suspensión debido a neuropatía periférica fue un 8% menor en el grupo que recibió administración subcutánea que en el grupo que recibió administración intravenosa.

El 6% de los pacientes que recibieron administración subcutánea tuvo una reacción adversa local, mayormente enrojecimiento. Estos casos se resolvieron en un promedio de 6 días, y en 2 casos fue necesario modificar la dosis. Dos de los pacientes (1%) tuvieron reacciones adversas severas: uno de ellos prurito y el otro enrojecimiento.

La incidencia de muerte durante el tratamiento fue del 5% en la administración subcutánea y del 7% en el grupo de administración intravenosa. La incidencia de muerte por "Enfermedad progresiva" fue del 18% para el grupo de administración subcutánea contra el 9% en el grupo de administración intravenosa.

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. 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 e hipertensores, y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal.

CONSERVACIÓN

Los viales sin abrir pueden conservarse a una temperatura entre los 15°C y 30°C, protegidos de la luz en su envase original.

Estabilidad de la Solución Reconstituida

La solución reconstituida con solución de cloruro de sodio 0.9% es estable por 8 horas a temperatura ambiente entre 15°C y 25°C conservada en su envase original, realizada en condiciones asepticas. De lo contrario, se debe administrar inmediatamente.

PRESENTACIONES:

Estuche conteniendo 1 frasco ampolla.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.

No se lo recomienda a otras personas.

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

Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

1006114

Emisión: 06/18

Revisión: 12/17

SAVANT PHARM S.A.
Complejo Industrial RN N°19, Km 204.
Córdoba, CP: X2432XAB
Elaborado en Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico
E.M.A.M.S. Certificado N° 58.542
Elaborado en Argentina

0810-444-32267
www.savant.com.ar

SAVANT