

PROSPECTO

SIMBIOTE[®]
BORTEZOMIB 3,5 MG
POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Uso intravenoso o subcutáneo.

COMPOSICIÓN:
Cada frasco ampolla contiene: Bortezomib 3,5 mg. Excipiente: Manitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:
Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros agentes antineoplásicos. Código ATC: L01XG01.

INDICACIONES:
SIMBIOTE[®] en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas.

SIMBIOTE[®] está indicado en combinación con melifalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de células madre hematopoyéticas. SIMBIOTE[®] está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos para recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de células madre hematopoyéticas.

SIMBIOTE[®] está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de células madre hematopoyéticas.

ADVERTENCIAS:

<p>SIMBIOTE[®] - BORTEZOMIB 3,5 mg sólo puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea. NO DEBE SER ADMINISTRADO POR VÍA INTRATECAL. Se han reportado casos de muerte por administración intratecal de Bortezomib.</p>
--

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimiosina 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.

La inhibición es muy selectiva para el proteosoma. En concentraciones de 10 micromolar (µM), no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1.500 veces superior a la que muestra por la 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 t_{1/2} de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por Bortezomib es reversible.

La inhibición del proteosoma mediada por Bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B (NF-κB). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF-κB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorigénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celular, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. En el mieloma, Bortezomib altera la capacidad de las células mielomatosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea. Los experimentos publicados 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 afectado por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con Bortezomib.

FARMACOCINÉTICA:

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m² a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 mL/min, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de Bortezomib fueron 57 y 112 ng/mL, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 ng/mL para la dosis de 1,0 mg/m² y de 89 a 120 ng/mL para la dosis de 1,3 mg/m².

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² en pacientes con mieloma múltiple (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 (AUC_{0-∞}) fue equivalente en las administraciones intravenosas y subcutáneas. La C_∞ tras la administración subcutánea (20,4 ng/mL) fue más baja que la intravenosa (223 ng/mL). La razón de la media geométrica delAUC_{0-∞} fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% - 122,80%.

Distribución

La media del volumen de distribución (Vd) de Bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del Bortezomib de 0,01 a 1,0 µg/mL, la unión *in vitro* a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9%. La fracción de Bortezomib unida a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

Biotransformación

En ensayos *in vitro* con microsomas de hígado humano o 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

Después de la semivida de eliminación (t_{1/2}) 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 L/h para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente y se extendieron de 15 a 32 y 18 a 32 L/h después de dosis siguientes para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

Precauciones especiales

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluada en un estudio publicado fase I durante el primer ciclo de tratamiento, que incluyó a 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de Bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m².

Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modifica el AUC de Bortezomib normalizado en cada por dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizado 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

En un estudio farmacocinético publicado se llevó a cabo en pacientes con varios grados de insuficiencia renal, los cuales se clasificaron según sus niveles 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 dicho 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 C_∞, dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos.

Edad

La farmacocinética de Bortezomib se caracterizó siguiendo la administración en bolo intravenoso dos veces a la semana de dosis de 1,3 mg/m² a 104 pacientes pediatras (2-16 años de edad) con Leucemia Aguda Linfoblástica (LLA) o Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de Bortezomib aumentaba a medida que el área de superficie corporal incrementaba. La media geométrica del aclaramiento (%CV) fue 7,78 L/h/m² (25%), el volumen de distribución en estado estacionario fue de 834 (39%) L/m², y la semivida de eliminación fue de 100 (44%) horas. Después de corregir el efecto del área de superficie corporal, otros datos demográficos como la edad, el peso corporal, el sexo no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre el aclaramiento de Bortezomib. El aclaramiento de Bortezomib con el área de superficie corporal ya normalizado en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

El tratamiento con SIMBIOTE[®] se debe iniciar bajo la supervisión de un médico calificado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, SIMBIOTE[®] puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. SIMBIOTE[®] 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

SIMBIOTE[®] 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 tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de SIMBIOTE[®] después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigun una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con SIMBIOTE[®]. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dos consecutivos de SIMBIOTE[®].

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

El tratamiento con SIMBIOTE[®] deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con SIMBIOTE[®] con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m² deberá reducirse a 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² debe reducirse a 0,7 mg/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con SIMBIOTE[®], salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica
En los pacientes que presentan 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 SIMBIOTE[®] tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Tabla 1: Modificaciones de la posología recomendadas* en caso de neuropatía relacionada con Bortezomib

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la posología
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de función.	Ninguna.
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados. Limitación de las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir SIMBIOTE [®] a 1,0 mg/m ² o modificar la pauta de tratamiento de SIMBIOTE [®] a 1,3 mg/m ² una vez a la semana.
Interrumpir el tratamiento con SIMBIOTE [®] hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparece, reiniciar la administración de SIMBIOTE [®] a dosis reducida de 0,7 mg/m ² una vez a la semana.	Suspender SIMBIOTE [®] .

*Basado en las modificaciones de posología realizadas en estudios publicados Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia postcomercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.

**Actividades instrumentales de la Vida Diaria se refieren a preparar comidas, comprar comida o ropa, usar el teléfono, manejar dinero, etc.

***Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria se refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos y no estar postado en cama.

- Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegada

SIMBIOTE[®] 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. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de SIMBIOTE[®].

Doxorubicina liposomal pegada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con SIMBIOTE[®]. 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 SIMBIOTE[®]. 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 SIMBIOTE[®]. 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.

- Combinación con dexametasona

SIMBIOTE[®] 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 SIMBIOTE[®]. 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 SIMBIOTE[®]. Los pacientes que alcanzan 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.

Para más información con respecto a dexametasona, ver el prospecto correspondiente o del producto.

- 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 SIMBIOTE[®] 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 células madre hematopoyéticas

Tratamiento de combinación con melifalán y prednisona

SIMBIOTE[®] se administra por vía intravenosa o subcutánea en combinación con melifalán y prednisona oral como se muestra en la Tabla 2. Un período de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, SIMBIOTE[®] se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, SIMBIOTE[®] 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 SIMBIOTE[®]. Melifalán y prednisona se deben administrar ambos orales en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de SIMBIOTE[®]. Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

Tabla 2: Posología recomendada para SIMBIOTE® en combinación con melifalán y prednisona

SIMBIOTE [®] dos veces a la semana (ciclos 1-4)										
Semana	1		2		3		4		5	6
SIM (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	Día 4	Día 8	Día 11	Periodo de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Periodo de descanso
M (9 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	--	--	--	Periodo de descanso
P (60 mg/m ²)	1	2	3	4	--	--	--	--	--	Periodo de descanso
SIMBIOTE [®] una vez a la semana (ciclos 5-9)										
Semana	1		2		3	4	5	6		
SIM (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 8	Periodo de descanso	Día 22	Día 29	Periodo de descanso		
M (9 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	Periodo de descanso	--	--	Periodo de descanso	
P (60 mg/m ²)	1	2	3	4	--	Periodo de descanso	--	--	Periodo de descanso	

SIM = SIMBIOTE[®]; M = melifalán; P = prednisona.

- Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melifalán 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 SIMBIOTE[®] en combinación con melifalán y prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica durante un ciclo	
• Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia	Considerar una reducción de la dosis de melifalán de un 25% en el siguiente ciclo.
• Si en el ciclo anterior de SIMBIOTE [®] el recuento de plaquetas es inferior a 100 x 10 ⁹ /L o ANC ≤ 1,75 x 10 ⁹ /L (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento de SIMBIOTE [®]
• Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de SIMBIOTE [®] (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Se debe reducir la dosis de SIMBIOTE [®] en nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² ; o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²).
Se debe interrumpir el tratamiento de SIMBIOTE [®] hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a menos de 1 día después de la administración de nuevo con SIMBIOTE [®] con una reducción del nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² ; o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con SIMBIOTE [®] y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique SIMBIOTE [®] como se explica en la Tabla 1.	
Grado ≥ 3 toxicidades no Hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de SIMBIOTE [®] hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a menos de 1 día después de la administración de nuevo con SIMBIOTE [®] con una reducción del nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² ; o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con SIMBIOTE [®] y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique SIMBIOTE [®] como se explica en la Tabla 1.

Para más información con respecto a melifalán y prednisona, ver el correspondiente prospecto del producto de estos medicamentos.

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

- Tratamiento de combinación con dexametasona

SIMBIOTE[®] 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 SIMBIOTE[®].

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 SIMBIOTE[®].

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

- Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

SIMBIOTE[®] 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 SIMBIOTE[®]. 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 SIMBIOTE[®]. 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 SIMBIOTE[®] en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de células madre hematopoyéticas

SIM+ Dx	Semana	Ciclos 1 a 4			
		1	2	3	4
SIM (1,3 mg/m ²)	Día 1,4	Día 8, 11	Periodo de descanso	Periodo de descanso	
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-
SIM+Dx+T	Semana	Ciclo 1			
		1	2	3	4
SIM (1,3 mg/m ²)	Día 1,4	Día 8, 11	Periodo de descanso	Periodo de descanso	
	T 50 mg	Día 1, 2	Día 8, 11	-	-
SIM+Dx+T	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	Día 15, 16, 17, 18	Día 22, 23, 24, 25
		Ciclos 2 a 4*			
SIM (1,3 mg/m ²)	Día 1,4	Día 8, 11	Periodo de descanso	Periodo de descanso	
	T 200 mg	Día 1, 2	Día 8, 11	-	-
Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	Día 15, 16, 17, 18	Día 22, 23, 24, 25	

SIM = SIMBIOTE[®]; Dx = dexametasona; T = talidomida.
* La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.

* En pacientes que alcanzan 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
Para los ajustes de dosis de SIMBIOTE[®] se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia.

Además, cuando SIMBIOTE[®] se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos productos de acuerdo con las recomendaciones del prospecto de cada producto.

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 (BzR -CAP)
SIMBIOTE[®] 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 SIMBIOTE[®], aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de SIMBIOTE[®]. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de SIMBIOTE[®].

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de SIMBIOTE[®] 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 SIMBIOTE[®].

- 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

Fertilidad, embarazo y lactancia
Anticoncepción en hombres y mujeres.

Debido al potencial genotóxico de Bortezomib, las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces y evitar quedar embarazadas mientras estén recibiendo el tratamiento con SIMBIOTE[®] y durante los 8 meses posteriores a la finalización del tratamiento. Los pacientes varones deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces y se les debe informar que no engendren un hijo mientras estén recibiendo SIMBIOTE[®] y durante los 5 meses posteriores a la finalización 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 teratogénico de Bortezomib. En estudios no clínicos, Bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado. SIMBIOTE[®] no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con SIMBIOTE[®].

Si se decide usar SIMBIOTE[®] durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto. Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban SIMBIOTE[®] 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 SIMBIOTE[®].

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib. Debido al potencial genotóxico de Bortezomib, los pacientes varones deben buscar asesoramiento sobre la conservación del espermia y las mujeres en edad fértil deben buscar asesoramiento sobre la criopreservación de ovocitos antes de iniciar el tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de Bortezomib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. SIMBIOTE[®] puede producir fatiga muy frecuentemente, mareos frecuentemente, síncope poco frecuentemente e hipotensión postural/ortostática o visión borrosa frecuentemente. Por tanto, los pacientes deben tener precaución durante la conducción o el manejo de máquinas y se les debe informar que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

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, parestia, trombotocopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, prurito, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Tabla de reacciones adversas

Mieloma Múltiple

Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 8, fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con Bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos bibliográficos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m² e incluidos en la Tabla 8. En total, SIMBIOTE[®] fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes.

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). La 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 publicados.

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infecciones	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 postviral.
	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*.
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Trombotocopenia*, Neutropenia*, Anemia*.
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*.
	Poco frecuentes	Franclitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#.
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombotocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Microangiopatía trombótica (incluye púrpura trombocitopénica)#, Trastorno sanguíneo NE, Distésis hemorrágica, Infiltración linfocítica.
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis, Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis.

Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angiodemai#, 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, Hipotiroidismo.
	Raras	Pérdida de apetito.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*.
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hipopotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Acido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos.
Raras	Poco frecuentes	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipoduremia*, Hipovolemia, Hiperduremia*, Hipertofemia*, Hipofosfatemia*, Hipopotasemia*, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol.
	Raras	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad#, Trastornos y alteraciones del sueño#.

Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico#, Confusión*, Insueños.
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido.
Muy frecuentes	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*.
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea#.

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Tembor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Decinesia*, 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, Cefalea, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia.
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracaneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Parosia*, Presión intracraneal, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular*, Lesión de raíces nerviosas, Hipersensibilidad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babes, Hipotonia, Síndrome de Guillain-Barré#, Polineuropatía desmielinizante#.

Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*.
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Chalazión #, Blefaritis, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular.
Raras	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)*.
	Frecuentes	Vértigo*.

Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)*, Molessias de oídos*.
	Raras	Hemorragia de oído, Neuritis vestibular, Trastorno del oído NE, Tapamiento cardíaco#, Faraña cardiomegálica*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocarditis#, Distensión ventricular*, Bradicardia*, 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 respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Hipertensión*, Hipertensión ortostática, Hipertensión*.
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular*, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perineal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hipermia (incluyendo ocular)*.
Raras	Raras	Embolismo periférico, Linfodema, Palidez, Entromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa.
	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar*, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de las vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rorcera, Dificultad, Síncopa*, Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortognia, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fiebreis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Trántese de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de las vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores.
	Raras	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento*.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento*.
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, dispepsia*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, ileo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica#, Inflamación gastrointestinal#, Distagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua sabana#, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*.
	Raras	Pancreatitis aguda, Paronitias*, Edema lingual*, Ascitis, Escalofíos, Quilisis, Incontinencia fecal, Atrisia del esfínter anal, Trastorno de la úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Perioronitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas.

Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteiuria, Azotemia, Oliguria*, Poliquiuria.
	Raras	Hematuria vaginal, Dolor genital*, Disfunción erectil*.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Muy frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
Raras	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), Fallo multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hemia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño.

Trastornos oculares	Muy frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vertigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Insuficiencia ventricular*, 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), Fallo multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hemia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño.

Exploraciones complementarias	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 intemacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la tropomina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*.

Lesiones traumáticas y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Cadidas, 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.
	Raras	Activación de macrófagos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca*.
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofilica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Hipermia, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Poriasis, Hipertrofia hipertriquílica*, Síndromes necróticos, Úlcera de decubito#, Acné*, Ampollas*, Trastorno de la pigmentación*.
Raras	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrosíntesis palma-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Irritación cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudoir febril, Trastorno cutáneo NE, Entosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas.
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular.
	Frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Migrañas*, Sensación de pesadez.
Raras	Poco frecuentes	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de espalda, Trastorno de lisis, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo#, Quiste sinovial.
	Frecuentes	Insuficiencia renal*.

Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteiuria, Azotemia, Oliguria*, Poliquiuria.
	Raras	Hematuria vaginal, Dolor genital*, Disfunción erectil*.

Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares.
	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Leticosis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
Raras	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), Fallo multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hemia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño.

Trastornos oculares	Muy frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes	Vertigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Insuficiencia ventricular*, 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), Fallo multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hemia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
	Raras	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.

Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.
	Raras	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*.

NE = No especificado.
Agrupación de más de un término preferente de MedDRA.
* Reacción adversa postcomercialización.

Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad publicado de Bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BzR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (R-CHOP) fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (BzR-CAP) fueron infección por hepatitis B (* < 1% e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento es indicativa de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a Bortezomib. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un ≥ 5% superior (neutropenia, trombotocopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, parestia, neuropenia, estomatitis, y trastorno capilar.

A continuación, en la tabla 9 se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia ≥ 1%, incidencia similar o superior en el brazo BzR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo BzR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo BzR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con Bortezomib en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple.

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

Tabla 9: Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con BzR-CAP (Bortezomib+ Rituximab+ Ciclofosfamida +Doxorubicina+ Prednisona)

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infecciones	Muy frecuentes	Neumonía*.
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus Herpes*, Infecciones bacterianas*, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Infección fúngica*, Herpes simple*.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Hepatitis B, Infección*, Bronconeumonía.
	Poco frecuentes	Dolor musculoesquelético*.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy frecuentes	Pancitopenia*.
	Poco frecuentes	Hipersensibilidad*.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Shock anafiláctico.
	Frecuentes	Pérdida de apetito.
Raras	Frecuentes	Hipotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos.
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral.

Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*.
	Frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*.
Raras	Poco frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encofalopatía*, Neuropatía periférica sensitivomotora, Mareo*, Disgeusia*, Neuropatía autónoma.
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo.

Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*.
	Poco frecuentes	Trastornos de la visión*.
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*.
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera).

Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Insufencia miocárdica, Disfunción ventricular*.
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico).
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática.
	Poco frecuentes	Disnea*, Tos*, Hipo.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo).
	Frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estomatitis*, Estreñimiento.
Raras	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Distagia, Inflamación gastrointestinal#, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*.
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*.

Trastornos hepatobiliares	Muy 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 musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades.
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*.

Trastornos rena
