

## DISPOSICIÓN N° 3681



BUENOS AIRES, 11 DE ABRIL DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000218-14-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ERIOCHEM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la

## DISPOSICIÓN N° 3681



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ERIOCHEM S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial EUGENE y nombre/s genérico/s BORTEZOMIB ,

## DISPOSICIÓN N° 3681



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF - 12/01/2016 11:26:46, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF - 12/01/2016 11:26:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF - 12/01/2016 11:26:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF - 12/01/2016 11:26:46 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización dela especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma ERIOCHEM S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN

## DISPOSICIÓN N° 3681



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ASVMAT

DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF - 01/02/2016 16:11:07 PLAN DE  
GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF - 01/02/2016 16:11:07 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000218-14-8



CHIALE Carlos Albert  
CUIL 20120911113



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**EUGENE**

**BORTEZOMIB**

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 3,5 mg.

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

FORMULA cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de EUGENE de	3,5 mg
Contiene:	
Bortezomib	3,5 mg
Manitol	35 mg

Este prospecto contiene información útil para su tratamiento. Por favor léalo cuidadosamente antes de comenzar su tratamiento. Si tiene más preguntas, por favor hable con su médico.

### *¿Qué es BORTEZOMIB y para qué se utiliza?*

EUGENE contiene el principio activo bortezomib, un "inhibidor proteosómico". Los proteosomas juegan un papel importante en controlar el funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer, interfiriendo con su funcionamiento.

EUGENE se utiliza en el tratamiento del mieloma múltiple (un cáncer de la médula ósea) en pacientes mayores de 18 años:

- en combinación con los medicamentos melfalano y prednisona, para pacientes cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y no sea adecuado que reciban altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de células precursoras de la sangre.

EUGENE se utiliza en el tratamiento del linfoma de células del manto (un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos) en pacientes de 18 años que han recibido al menos una terapia previa.

### *Qué necesita saber antes de empezar a usar BORTEZOMIB*

#### **No use BORTEZOMIB**

- si es alérgico a bortezomib, al boro o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si tiene ciertos problemas de pulmón o de corazón graves.

#### **Advertencias y precauciones**

Informe a su médico si presenta lo siguiente:

- número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

- problemas de hemorragia y/o bajo número de plaquetas en sangre
- diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos
- antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento
- problemas de riñón
- problemas de hígado de moderados a graves
- entumecimiento, hormigueos o dolor de las manos o pies (neuropatía) en el pasado
- problemas de corazón o con su presión sanguínea
- dificultad para respirar o tos
- convulsiones
- herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- síntomas de síndrome de lisis tumoral, como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión y dificultad para respirar
- pérdida de memoria, alteraciones del pensamiento, dificultad para andar o pérdida de visión. Pueden ser signos de una infección grave del cerebro y su médico puede aconsejar realizar más pruebas y hacer un seguimiento.

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

Debe informar a su médico si tiene linfoma de células del manto y si se le administra rituximab conjuntamente con BORTEZOMIB:

- si cree que tiene en la actualidad o ha tenido en el pasado hepatitis. En unos pocos casos, pacientes que han tenido hepatitis B pueden tener ataques repetidos de hepatitis, que pueden resultar fatales. Si tiene antecedentes de infección por hepatitis B usted será controlado exhaustivamente por su médico para detectar si hay signos de hepatitis B activa.

Antes de empezar el tratamiento con BORTEZOMIB, debe leer los prospectos de todos los medicamentos que tiene que tomar en combinación con BORTEZOMIB para consultar la información relacionada con estos medicamentos.

Cuando use talidomida, se debe prestar especial atención a la realización de pruebas de embarazo y a las medidas de prevención (ver Embarazo y Lactancia en esta sección).

#### **Niños y adolescentes**

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

#### **Uso de BORTEZOMIB con otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos.

En particular, informe a su médico si está usando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:

- ketoconazol, para tratar infecciones por hongos
- ritonavir, para tratar la infección por el VIH
- rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias
- carbamazepina, fenitoína o fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), utilizada para la depresión u otras situaciones
- antidiabéticos orales

#### **Embarazo y lactancia**

No debe usar BORTEZOMIB si está embarazada a no ser que sea claramente necesario.

Tanto los hombres como las mujeres que usan BORTEZOMIB deben utilizar anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, queda embarazada, informe inmediatamente a su médico.

No debe dar el pecho mientras esté usando BORTEZOMIB. Consulte a su médico cuándo es seguro reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento. La talidomida causa defectos de nacimiento y muerte del feto. Cuando BORTEZOMIB se administre en combinación con talidomida se debe seguir el programa de prevención del embarazo de la talidomida (consultar el prospecto de la talidomida).

#### **Conducción y uso de máquinas**

BORTEZOMIB puede causar cansancio, mareos, desmayos o visión borrosa. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si usted experimenta estos efectos secundarios; incluso si usted no los presenta, debe todavía ser cauteloso.

#### **Cómo usar BORTEZOMIB**

##### **Lineamientos Generales de Dosificación**

La dosis recomendada de Bortezomib para comenzar es de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Bortezomib se puede administrar por vía intravenosa en una concentración de 1 mg/mL, o por vía subcutánea en una concentración de 2,5 mg/mL. Cuando se administra por vía intravenosa, Bortezomib se administra como una inyección intravenosa en bolo de 3 a 5 segundos. Bortezomib es sólo para uso intravenoso o subcutáneo. Bortezomib no se debe administrar por ninguna otra vía. La administración intratecal, ha resultado mortal.

Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.

#### **Monoterapia**

##### **Dosis para el Mieloma Múltiple y el Linfoma de Células del Manto Recidivante**

La dosis recomendada de Bortezomib es de 1.3 mg/m<sup>2</sup>/dosis administrada dos veces a la semana por 2 semanas (Días 1, 4, 8, y 11) seguido de un periodo de descanso de 10 días (Días 12-21). Para terapia extendida de más de 8 ciclos, Bortezomib se puede administrar en el programa estándar o en un programa de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (Días 1, 8, 15, y 22) seguido de un periodo de descanso de 13 días (Días 23 a 35). Al menos 72 horas deben transcurrir entre dosis consecutivas de Bortezomib.



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

### **Modificación de la dosis y reinicio de la terapia para el Mieloma Múltiple y el Linfoma de Células del Manto Recidivante**

La terapia con Bortezomib se deberá interrumpir ante la aparición de toxicidad no hematológica Grado 3 o Grado 4 excluyendo la neuropatía, como veremos más adelante. Una vez que los síntomas de la toxicidad se han resuelto, la terapia con Bortezomib puede reiniciarse con una dosis reducida 25%.

### **Tratamiento para Neuropatía Periférica**

Comenzar con Bortezomib por vía subcutánea se puede considerar para pacientes con riesgo preexistente o en riesgo de padecerla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con Bortezomib tras una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio.

Los pacientes que experimentan la neuropatía periférica nueva o que empeora durante la terapia con Bortezomib pueden requerir una disminución en la dosis y/o un programa menos intenso de la dosis.

Existen lineamientos de modificación de la dosis o del esquema para pacientes que experimentan dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionada con Bortezomib.

### **Dosis en pacientes con insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de dosis de inicio y se deben tratar según la dosis de Bortezomib recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con Bortezomib en una dosis reducida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por inyección durante el primer ciclo, y una dosis posterior escalonada de 1,0 mg/m<sup>2</sup> o considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m<sup>2</sup> en función de la tolerancia del paciente.

### **No administrar Bortezomib intratecal.**

### **Terapia Combinada**

#### **Dosis de mieloma múltiple sin tratamiento previo:**

Bortezomib se administra en combinación con melfalano oral y prednisona oral durante nueve ciclos de tratamiento de 6 semana. En ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces por semana (día 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez por semana (día 1, 8, 22 y 29). Al menos 72 horas deben transcurrir entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Existen Lineamientos de Modificación de Dosis para Bortezomib cuando se administra en combinación con Melfalano y Prednisona.

### **La dosis se modifica durante los Ciclos de Combinación Bortezomib, Terapia Melfalano y Prednisona**

### **NO ADMINISTRAR BORTEZOMIB INTRATECAL**

#### **Cómo se administra BORTEZOMIB**

Este medicamento se administra por vía intravenosa o subcutánea. Se le administrará BORTEZOMIB por un profesional sanitario experto en el uso de medicamentos citotóxicos. El polvo de BORTEZOMIB se tiene que disolver antes de la





**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

administración. Se hará por un profesional sanitario. La solución reconstituida se inyecta después en una vena o bajo la piel. La inyección en la vena es rápida, dura entre 3 y 5 segundos. La inyección bajo la piel se administra en los muslos o en el abdomen.

#### **Si recibe más BORTEZOMIB del que debe**

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

#### **Posibles efectos adversos**

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

Si se le administra BORTEZOMIB para mieloma múltiple o linfoma de células del manto, informe enseguida a su médico si observa alguno de los síntomas siguientes:

- calambres musculares, debilidad muscular
- confusión, pérdida o alteraciones de la visión, ceguera, convulsiones, dolores de cabeza
- dificultad para respirar, hinchazón de los pies o alteraciones del ritmo cardíaco, presión arterial alta, cansancio, desmayo
- tos y dificultad respiratoria u opresión en el pecho.

El tratamiento con BORTEZOMIB puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con BORTEZOMIB, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede experimentar una reducción en el número de:

- plaquetas, que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moratones), o de hemorragia sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de intestino, estómago, boca y encía o hemorragia en el cerebro o hemorragia del hígado)
- glóbulos rojos, que puede causar anemia, con síntomas como cansancio y palidez
- glóbulos blancos, que le puede hacer ser más propenso a infecciones o síntomas parecidos a los de la gripe.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **Conservación de BORTEZOMIB**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial.

Los viales sin abrir se pueden conservar a una temperatura ambiente controlada de 25°C; excursiones permitidas desde 15°C hasta 30°C. Mantener en su envase original protegido de la luz.

#### **Contenido del envase**



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**EUGENE x 1 frasco ampolla con 3,5 mg de bortezomib.**

*“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:*

*http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Departamento Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Revisión: Diciembre 2015



*firma Digital*

ERIOCHEM S.A.  
Presidencia



*firma Digital*

MOTURA Marisa Iris



*firma Digital*

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**EUGENE  
BORTEZOMIB**

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 3,5 mg.

**Venta Bajo Receta Archivada**

Industria Argentina

**INFORMACION PARA EL MEDICO**

FORMULA cuali-cuantitativa:

Cada frasco ampolla de EUGENE de	3,5 mg
Contiene:	
Bortezomib	3,5 mg
Manitol	35 mg

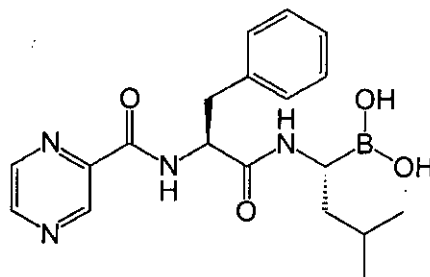
**DESCRIPCIÓN**

EUGENE (Bortezomib) inyectable es un agente antineoplásico que se encuentra disponible sólo para uso como inyección intravenosa o uso subcutáneo. Cada vial de dosis única contiene polvo liofilizado estéril bortezomib 3,5 mg. Excipiente: manitol 35 mg.

Bortezomib es un ácido borónico dipeptídico modificado. El producto se presenta como un éster borónico de manitol que, en forma reconstituida, consiste en el éster de manitol en equilibrio con su producto de hidrólisis, el ácido borónico monomérico. La sustancia de la droga se presenta en su forma anhídrida cíclica como una boroxina trimétrica.

El nombre químico de bortezomib, el ácido borónico monomérico, es ácido [(1R)-3-metil-1[[[(2S)-1-oxo-3-fenil-2-[(pirazinilcarbonil) amino] propil] amino] butil] borónico.

**Fórmula estructural de Bortezomib**





**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**Nombre químico:** Acido [(1R)-3-metil-1[[[(2S)-1-oxo-3-fenil-2-[(pirazinilcarbonil) amino] propil] amino] butil] borónico.

**Fórmula molecular:** C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

**Peso molecular:** 384,24 gr/mol

**Solubilidad:** La solubilidad de Bortezomib, como el acido borónico monomérico, en agua es de 3,3 a 3,8 mg/mL con un rango de pH de 2 a 6,5.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antineoplásico

### INDICACIONES Y USOS

**-Mieloma Múltiple:** EUGENE (Bortezomib) está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

**-Linfoma de células del manto:** EUGENE (Bortezomib) está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

### FARMACOLOGIA CLÍNICA

#### Mecanismo de Acción

El 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 focalizada 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

Luego de la administración de una dosis de bortezomib de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, de dos veces por semana (n=12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (respecto al valor basal) en conjunto se observa sangre entera se observó cinco minutos después de la administración del fármaco. Se observó una inhibición máxima comparable de la actividad del proteasoma 20S entre 1 y 1,3 mg/m<sup>2</sup> dosis. La inhibición máxima varió de 70% a 84 % y de 73% al 83% para los regímenes de dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

### Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa de una dosis de  $1 \text{ mg/m}^2$  y  $1,3 \text{ mg/m}^2$ , administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple ( $n = 12$ , por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de bortezomib ( $C_{\text{max}}$ ) después de la primera dosis (Día 1) fueron de 57 y 112 ng/mL, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/mL para la dosis de  $1 \text{ mg/m}^2$  y de 89 a 120 ng/mL para la dosis de  $1,3 \text{ mg/m}^2$ . La vida media de eliminación promedio del bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de  $1 \text{ mg/m}^2$  y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de  $1,3 \text{ mg/m}^2$ . Los clearance corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de  $1 \text{ mg/m}^2$  y  $1,3 \text{ mg/m}^2$ , respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 y  $1,3 \text{ mg/m}^2$ , respectivamente.

Después de un bolo intravenoso o inyección subcutánea de una dosis de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  para pacientes ( $n = 14$  para intravenoso,  $n = 17$  para subcutánea) con mieloma múltiple, la exposición sistémica total después de la administración de dosis repetidas ( $AUC_{\text{last}}$ ) fue equivalente para la administración subcutánea e intravenosa. El  $C_{\text{max}}$  después de la administración subcutánea (20,4 ng/mL) fue menor que por vía intravenosa (223 ng/mL). La relación media geométrica del  $AUC_{\text{last}}$  fue 0,99 y los intervalos de confianza del 90% fueron 80,18% - 122,80%.

**Distribución:** El volumen de distribución del bortezomib medio se extendió de aproximadamente 498 a  $1884 \text{ L/m}^2$  luego de la administración de dosis únicas o repetidas de  $1 \text{ mg/m}^2$  o  $1,3 \text{ mg/m}^2$  a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión del bortezomib a las proteínas plasmáticas se promedió en un 83% por sobre el rango de concentración de 100-1000 ng/ml.

**Metabolismo:** Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano indican que el bortezomib es principalmente metabolizado por oxidación mediante las enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19 y 1A2. El metabolismo de Bortezomib por las enzimas CYP 2D6 y 2C9 es menor. La vía metabólica principal consiste en la desboronación para la formación de 2 metabolitos desboronados que luego se someten a la hidroxilación en varios metabolitos. Los metabolitos desboronados por el bortezomib son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S. Los datos agrupados del plasma de ocho pacientes a los 10 minutos y a los 30 minutos luego de la dosificación indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con la droga madre.

**Eliminación:** No se han determinado en humanos las vías de eliminación del bortezomib.

**Edad:** Los análisis de los datos luego de la primera dosis luego del Ciclo I (Día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido dosis intravenosas de  $1 \text{ mg/m}^2$  y  $1,3 \text{ mg/m}^2$  mostraron que ambas dosis normalizadas de AUC y  $C_{\text{max}}$  tienden a ser menores en pacientes más jóvenes. Los pacientes de < 65 años de edad ( $n = 26$ ) tuvieron alrededor de un 25% menos de  $C_{\text{max}}$  y AUC normalizada por las dosis medias que los de > 65 años de edad ( $n = 13$ ).



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**Sexo:** Los valores de AUC y  $C_{max}$  normalizados de las dosis medias fueron comparables entre pacientes masculinos (n= 22) y femeninos (n= 17) luego de la primera dosis del Ciclo1 para las dosis de 1 y 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

**Raza:** El efecto de la raza en la exposición a bortezomib no se puede evaluar ya que la mayoría de los pacientes eran Caucásicos.

**Insuficiencia Hepática:** El efecto de la insuficiencia hepática (ver Tabla 2 para la definición de la insuficiencia hepática) sobre la farmacocinética de bortezomib se evaluó en 51 pacientes con cáncer con diversos grados de deterioro hepático a una dosis de bortezomib que oscilan entre 0,5 y 1,3 mg/m<sup>2</sup>. En comparación con los pacientes con función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no alteró dosis normalizadas de bortezomib AUC. Sin embargo, los valores medios de AUC normalizada de dosis se incrementaron en aproximadamente un 60% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis inicial más baja en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y aquellos pacientes se deben monitorear de cerca (Ver Tabla 2).

**Insuficiencia Renal:** Un estudio farmacocinética fue realizado in pacientes con varios grados de deterioro renal que fueron clasificados según con sus valores de clearance de creatinina (CrCl) en los siguientes grupos: Normal (CrCl  $\geq$ 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, N=12), Leve (CrCl =40-59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, N=10), Moderado (CrCl =20- 39 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, N=9), y Severo (CrCl < 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, N=3). Un grupo de pacientes de diálisis que se dosificaron después de la diálisis también fueron incluidos en el estudio (N=8). Se les administró a los pacientes una dosis intravenosa de 0,7 a 1,3 mg/m<sup>2</sup> de bortezomib dos veces por semana. La exposición de bortezomib (dosis-normalizadas AUC y  $C_{max}$ ) fue comparable entre todos los grupos.

**Pediátrico:** No existen datos farmacocinéticas en pacientes pediátricos.

**Citocromo P450:** El bortezomib es un inhibidor suave de citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 de los microsomas en el hígado humano, con valores de IC<sub>50</sub> de > 30  $\mu$ M (> 11,5 $\mu$ g/mL). El bortezomib puede inhibir la actividad 2C19 (IC<sub>50</sub>= 18  $\mu$ M, 6,9  $\mu$ g/mL) e incrementar la exposición a los fármacos que son sustratos para esta enzima. El bortezomib no indujo la actividad de citocromo P450 3A4 y 1A2 en hepatocitos humanos en cultivo primario.

## DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

### Lineamientos Generales de Dosificación

La dosis recomendada de Bortezomib para comenzar es de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Bortezomib se puede administrar por vía intravenosa en una concentración de 1 mg/mL, o por vía subcutánea en una concentración de 2,5 mg/mL. Cuando se administra por vía intravenosa, Bortezomib se administra como una inyección intravenosa en bolo de 3 a 5 segundos. Bortezomib es sólo para uso intravenoso o subcutáneo. Bortezomib no se debe administrar por ninguna otra vía. La administración intratecal, ha resultado mortal.

Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

### Monoterapia

#### Dosis para el Mieloma Múltiple y el Linfoma de Células del Manto Recidivante

La dosis recomendada de Bortezomib es de 1.3 mg/m<sup>2</sup>/dosis administrada dos veces a la semana por 2 semanas (Días 1, 4, 8, y 11) seguido de un período de descanso de 10 días (Días 12-21). Para terapia extendida de más de 8 ciclos, Bortezomib se puede administrar en el programa estándar o en un programa de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (Días 1, 8, 15, y 22) seguido de un período de descanso de 13 días (Días 23 a 35). Al menos 72 horas deben transcurrir entre dosis consecutivas de Bortezomib.

#### Modificación de la dosis y reinicio de la terapia para el Mieloma Múltiple y el Linfoma de Células del Manto Recidivante

La terapia con Bortezomib se deberá interrumpir ante la aparición de toxicidad no hematológica Grado 3 o Grado 4 excluyendo la neuropatía, como veremos más adelante. Una vez que los síntomas de la toxicidad se han resuelto, la terapia con Bortezomib puede reiniciarse con una dosis reducida 25% (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis reducida a 1 mg/m<sup>2</sup>/dosis; 1 mg/m<sup>2</sup>/dosis reducida a 0,7 mg/m<sup>2</sup>/dosis).

Para lineamientos de modificaciones de dosis para neuropatía periférica ver Manejo de la sección de la neuropatía periférica.

#### Tratamiento para Neuropatía Periférica

Comenzar con Bortezomib por vía subcutánea se puede considerar para pacientes con riesgo preexistente o en riesgo de padecerla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con Bortezomib tras una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio.

Los pacientes que experimentan la neuropatía periférica nueva o que empeora durante la terapia con Bortezomib pueden requerir una disminución en la dosis y/o un programa menos intenso de la dosis.

Ver Tabla 1 para los lineamientos de modificación de la dosis o del esquema para pacientes que experimentan dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionada con Bortezomib.

**Tabla 1: Modificación de la dosis recomendada para Neuropatía Motora o Sensitiva Periférica y/o Dolor Neuropático relacionado con Bortezomib**

Gravedad de la Neuropatía Periférica, Signos y Síntomas*	Modificación de la dosis y régimen
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función.	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades Instrumental de la Vida Diaria (AVD)†)	Reducir Bortezomib a 1 mg/m <sup>2</sup>
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales AVD ‡)	Interrumpir el tratamiento con Bortezomib hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bortezomib a

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
 Tel.: ++ 54 343 4979125  
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Gravedad de la Neuropatía Periférica, Signos y Síntomas*	Modificación de la dosis y régimen
	dosis reducida 0,7 mg/m <sup>2</sup> una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente)	Suspender Bortezomib

\* Clasificación basada en NCI Criterios de Terminología Comunes CTCAE v4.0.

† Instrumental AVD: se refieren a preparar comidas, compras en el supermercado o la ropa, usar el teléfono, manejar dinero etc.;

‡ Cuidados personales AVD: refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el inodoro, tomar medicamentos, y no estar postrado en cama.

### Dosis en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de dosis de inicio y se deben tratar según la dosis de Bortezomib recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con Bortezomib en una dosis reducida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por inyección durante el primer ciclo, y una dosis posterior escalonada de 1,0 mg/m<sup>2</sup> o considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m<sup>2</sup> en función de la tolerancia del paciente (ver Tabla 2).

**Tabla 2: Modificación de la dosis de inicio recomendada para Bortezomib en pacientes con insuficiencia hepática.**

	Nivel de Bilirrubina	Nivel de GOT <sub>s</sub> (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	≤ 1,0x LSN	> LSN	Ninguna
	> 1,0x-1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5x-3x LSN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m <sup>2</sup> en el primer ciclo.
Grave	> 3x LSN	Cualquiera	Considerar el aumento de la dosis 1,0 mg/m <sup>2</sup> o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m <sup>2</sup> en los siguientes ciclos en función de la tolerancia del paciente.

Abreviaturas: GOT<sub>s</sub>= transaminasa glutámico oxalacética sérica;

AST = aspartato aminotransferasa; LSN= límite superior del rango normal.

### Precauciones para la administración

La cantidad de droga contenida en un vial (3,5 mg) puede exceder la dosis usual requerida. Se debe tener precaución en el cálculo de la dosis para evitar sobredosis.

Cuando se administra vía subcutánea, los sitios para cada inyección (muslo o en el abdomen) deben ser rotados. Las nuevas inyecciones deben administrarse al menos a una pulgada del sitio anterior y nunca en zonas de áreas sensibles, con moretones, eritematosa o indurada.

Si se producen reacciones locales en el lugar de inyección luego de la administración subcutánea de Bortezomib, se puede administrar vía subcutánea una solución menos concentrada de Bortezomib (1 mg/mL en lugar de 2,5 mg/mL). Alternativamente, la vía de administración intravenosa se debe considerar.

Bortezomib es un antineoplásico. Los procedimientos adecuados para la manipulación y eliminación deben ser considerados.



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
 Tel.: ++ 54 343 4979125  
 Fax.: ++ 54 343 4979136

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. En ensayos clínicos de Bortezomib intravenoso (IV) se reportó irritación local de la piel en el 5% de los pacientes, pero la extravasación de Bortezomib no se asoció con daños de tejido. En un ensayo clínico de Bortezomib subcutáneo, se informó una reacción local en el 6% de los pacientes como un evento adverso, mayormente enrojecimiento.

Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental de Bortezomib. Bortezomib es solo para uso IV y subcutáneo.

**No administrar Bortezomib intratecal.**

### Terapia Combinada

#### Dosis de mieloma múltiple sin tratamiento previo:

Bortezomib se administra en combinación con melfalano oral y prednisona oral durante nueve ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 3. En ciclos 1-4, Bortezomib se administra dos veces por semana (día 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez por semana (día 1, 8, 22 y 29). Al menos 72 horas deben transcurrir entre dosis consecutivas de Bortezomib.

**Tabla 3: Régimen de dosificación para pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente**

Bortezomib Dos veces por semana (Ciclos 1-4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso
Melfalano (9 mg/m <sup>2</sup> ) Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	---	---	Período de descanso	---	---	---	---	Período de descanso
Bortezomib Una vez por semana (Ciclos 5-9 usado en combinación con Melfalano y Prednisona)												
Semana	1				2	3	4	5		6		
Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	--	Día 8	Período de descanso	Día 22	Día 29	Período de descanso	Período de descanso	Período de descanso	
Melfalano (9 mg/m <sup>2</sup> ) Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	---	Período de descanso	---	---	Período de descanso	Período de descanso	Período de descanso	

#### Recomendaciones para el manejo de la dosis en terapia combinada

Lineamientos de Modificación de Dosis para Bortezomib cuando se administra en combinación con Melfalano y Prednisona.

Antes del inicio de cualquier ciclo de terapia con Bortezomib en combinación con melfalano y prednisona:



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

\*El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 70 \times 10^9/L$  y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser  $\geq 1,0 \times 10^9/L$

\*Las toxicidades no hematológicas se deben haberse resuelto a Grado 1 o recuentos basales.

**Tabla 4: Modificación de dosis durante los Ciclos de Combinación Bortezomib, Terapia Melfalano y Prednisona**

Toxicidad	Modificación de Dosis o retraso
Para la información relacionada con melfalano y prednisona ver la información sobre prescripción del elaborador.	
Toxicidad Hematológica durante un ciclo: Si en el ciclo anterior se observa neutropenia o trombocitopenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo	Considerar la reducción de la dosis de melfalano del 25% en el próximo ciclo.
Si el recuento de plaquetas $\leq$ de $30 \times 10^9/L$ o RAN $\leq 0,75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de Bortezomib (distinto al día 1)	La dosis de Bortezomib se debe demorar
Si se demoran varias dosis de bortezomib en un ciclo ( $\geq 3$ dosis durante una administración de 2 veces por semana o $\geq 2$ dosis durante una administración semanal)	Reducir la dosis de Bortezomib a nivel de 1 dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a $1 \text{ mg/m}^2$ , o de $1 \text{ mg/m}^2$ a $0,7 \text{ mg/m}^2$ )
Toxicidades no hematológicas Grado $\geq 3$	Interrumpir la terapia con Bortezomib hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a niveles basales. Luego, se puede reiniciar con Bortezomib con una reducción de un nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a $1 \text{ mg/m}^2$ , o de $1 \text{ mg/m}^2$ a $0,7 \text{ mg/m}^2$ ). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib- y/o neuropatía periférica, mantenga o modifique Bortezomib como se indica en el prospecto.

Se proporcionan lineamientos de modificaciones de dosis para neuropatía periférica.

#### NO ADMINISTRAR BORTEZOMIB INTRATECAL

#### CONTRAINDICACIONES

Bortezomib está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad (sin incluir reacciones locales) a bortezomib, boro, o manitol. Las reacciones han incluido reacciones anafilácticas.

Bortezomib está contraindicado para la administración intratecal. Eventos fatales han ocurrido con la administración intratecal de Bortezomib.



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

Bortezomib deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapia antineoplásica. Se deben controlar los recuentos de sangre completos (CBC) con frecuencia durante el tratamiento con Bortezomib.

### **Embarazo**

Las mujeres con potencial fértil deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib.

Bortezomib no resultó teratogénico en estudios pre-clínicos sobre desarrollo de toxicidad en ratas ni en conejos con la dosis más alta probada [0,075 mg/kg (0,5 mg/m<sup>2</sup>) en la rata y 0,05 mg/Kg (0,6 mg/m<sup>2</sup>) en el conejo] cuando se lo administró durante la organogénesis. Estas dosificaciones son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m<sup>2</sup> sobre la base del área de superficie corporal.

Las conejas preñadas a las que se les administró una dosis de 0,05 mg/Kg (0,6 mg/m<sup>2</sup>) de bortezomib durante la organogénesis, experimentaron una significativa pérdida pos implantación y una disminución en la cantidad de fetos vivos. Los fetos vivos de estas camadas también exhibieron significativa disminución en el peso fetal. La dosis es alrededor 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m<sup>2</sup> sobre la base del área de sup. Corporal.

No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria con Bortezomib, no hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si se utiliza Bortezomib 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.

## **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 melfalano y prednisona.

### **Neuropatía Periférica**

El tratamiento con Bortezomib produce una neuropatía periférica que es predominantemente sensorial, sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial y motora periférica severa. Pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento (incluyendo  $\geq$  Grado 3) en el tratamiento con Bortezomib. Se deben monitorear los pacientes por síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En el estudio de mieloma múltiple recurrente de la Fase III comparando Bortezomib subcutáneo contra intravenoso la incidencia de la neuropatía periférica grado  $\geq 2$  fue del 24% para la administración subcutánea y el 41% para la administración intravenosa. El grado  $\geq 3$  de neuropatía periférica se produjo en 6% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% en el grupo de tratamiento por vía intravenosa. Comenzar con Bortezomib por vía subcutánea puede ser considerada una opción para pacientes con riesgo preexistente o alto de neuropatía periférica.

En los pacientes que experimenten o un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva durante la terapia con Bortezomib pueden requerir una disminución en la dosis



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

y/o un cronograma de dosis menos intensa. En el estudio de mieloma múltiple recurrente de la Fase III una mejora en la resolución de la neuropatía periférica fue informada del 51% de los pacientes con neuropatía periférica  $\geq$  Grado 2 siguiendo los ajustes de dosis o interrupción. La mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 73% de los pacientes que discontinuaron debido a neuropatía Grado 2 o que tuvieron neuropatía periférica  $\geq$  Grado 3 en estudio de mieloma múltiple Fase II. El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

### **Hipotensión**

En estudios de Fase II y III de mieloma múltiple, la incidencia de hipotensión (postural, ortostática) fue alrededor del 11-12% de pacientes. Estos eventos 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 y la administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos.

### **Toxicidad Cardíaca**

Ha ocurrido una exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y una nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo durante la terapia con Bortezomib, incluyendo informes en pacientes sin factores de riesgo para una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Pacientes con factores de riesgo para, o con enfermedades cardíacas preexistentes se deben controlar minuciosamente. En el estudio de Fase III de mieloma múltiple recidivante de Bortezomib vs dexametasona, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco relacionado con el tratamiento fue de 15% y 13% en los grupos tratados con Bortezomib y dexametasona, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas sugieren insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock carcinogénico) 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.

### **Toxicidad Pulmonar**

Han ocurrido casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y síndrome de ditres respiratorio agudo (SDRA) en pacientes que recibieron Bortezomib. Alguno de estos eventos ha sido mortales. Una proporción más alta de estos eventos ha sido reportada en Japón. En el caso de síntomas nuevos o que se agraven los existentes, un diagnóstico precoz debería ser realizado y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente.

En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron dosis altas de citarabina ( $2\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ ) mediante infusión continua con daunorubicina y Bortezomib para el tratamiento de la leucemia mieloido aguda recidivante murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia, por esto este específico régimen de administración concomitante





**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

con altas dosis de citarabina ( $2\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ ) a través de una infusión continua de 24 hs no es recomendable.

Se han reportado casos de hipertensión pulmonar asociada con la administración de Bortezomib en ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar significativa.

En caso de nuevos o peores síntomas cardiopulmonares, considerar la interrupción de Bortezomib hasta que se lleve a cabo una evaluación diagnóstica rápida y completa.

#### **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)**

Ha ocurrido en pacientes que recibieron Bortezomib el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR) antiguamente denominado Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLOR). El SEPR es trastorno neurológico raro, reversible el cual puede presentar convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Las imágenes del cerebro, de preferencia RM (Imágenes por Resonancia Magnética) son usadas para confirmar el diagnóstico. En pacientes que desarrollen SEPR, interrumpir Bortezomib. La seguridad de reiniciar la terapia con Bortezomib en pacientes que experimentan SEPR es desconocida.

#### **Toxicidad Gastrointestinal**

El tratamiento con Bortezomib puede causar náuseas, diarrea, constipación, y vómitos. A veces se requiere el uso de medicamentos antieméticos y antidiarréicos. Puede ocurrir íleo. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos. Interrumpir Bortezomib para síntomas severos.

#### **Trombocitopenia / Neutropenia**

Bortezomib está asociado con trombocitopenia y neutropenia. Las plaquetas se encontraron más bajas el día 11 de cada ciclo de tratamiento con bortezomib y por lo general se recuperaron hasta el valor basal para el próximo ciclo. El patrón cíclico de plaquetas y neutrófilos disminuye y la recuperación se mantuvo constante durante los 8 ciclos de dosificación de dos veces por semana, y no había evidencia de trombocitopenia o neutropenia acumulativa. El porcentaje del nadir del recuento de plaquetas medido fue aproximadamente 40% de línea de base. La severidad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la Tabla 5. En el estudio de mieloma múltiple recidivante, la incidencia de hemorragia ( $\geq$  Grado 3) fue del 4% en el grupo de Bortezomib y del 5% en el grupo de dexametasona. Recuento sanguíneo completo (RSC) se debe controlar frecuentemente durante el tratamiento con Bortezomib. El recuento de plaquetas se debe controlar antes de cada dosis de Bortezomib.

La terapia con bortezomib se debe suspender cuando el recuento de plaquetas sea  $< 25.000 \mu\text{l}$  y se debe reiniciar con una dosis reducida.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

Los pacientes que experimentan trombocitopenia pueden requerir un cambio en la dosis y en el cronograma de Bortezomib.

Ha habido informes de hemorragia intracerebral y gastrointestinal asociada con Bortezomib. Se pueden considerar las transfusiones.

La incidencia de neutropenia febril fue < 1 %

**Tabla 5: Severidad de la trombocitopenia relacionada al recuento de plaquetas previo al tratamiento en el estudio de Mieloma Múltiple recidivante de Fase III**

Recuento de plaquetas previo al tratamiento*	Número de Pacientes (N=331)†	Número (%) de pacientes con recuento de plaquetas < 10.000/ $\mu$ L	Número (%) de Pacientes con recuento de plaquetas 10.000-25.000/ $\mu$ L
$\geq 75.000/\mu\text{L}$	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50.000/\mu\text{L} < 75.000/\mu\text{L}$	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10.000/\mu\text{L} < 50.000/\mu\text{L}$	7	1 (14%)	5 (71%)

\* Línea de base de Recuento de plaquetas de 50.000/ $\mu$ L se requiere para elegibilidad de los estudios.

† Datos que faltaban al inicio del estudio para 1 paciente.

#### **Síndrome de Lisis Tumoral**

Se ha registrado Síndrome de Lisis Tumoral con la terapia con Bortezomib. Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Controlar a los pacientes muy de cerca y tomar las precauciones adecuadas.

#### **Toxicidad Hepática**

Se han informado raros casos de insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben múltiples medicaciones concomitantes y con serias condiciones médicas subyacentes. Otras reacciones hepáticas registradas incluyen la hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas, y hiperbilirrubinemia. Interrumpir la terapia con Bortezomib para evaluar la reversibilidad. Hay información limitada de re-exposición en estos pacientes.

#### **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.

#### **Información para pacientes**

Se aconseja a los médicos a tratar los siguientes asuntos con los pacientes antes del tratamiento con Bortezomib:

La duración media del seguimiento es 11,8 meses.

**Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias:** Bortezomib puede causar fatiga, mareos, síncope, hipotensión ortostática/postural.

Aconsejar a los pacientes no manejar u operar maquinaria si experimentan alguno de estos síntomas.

**Deshidratación/Hipotensión:** Los pacientes que reciben terapia con Bortezomib pueden experimentar vómitos y/o diarrea. Aconsejar a los pacientes como evitar la



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

deshidratación. Instruir a los pacientes que busquen el consejo médico si experimentan síntomas de mareos, vértigo o desmayos.

**Embarazo/Lactancia:** Aconsejar a los pacientes utilizar medidas anticonceptivas eficaces para evitar el embarazo durante el tratamiento con Bortezomib. Instruya a los pacientes que informen el embarazo a sus médicos de inmediato. Aconsejar a los pacientes que no deben recibir Bortezomib durante el embarazo o lactancia. Si un paciente desea reanudar la lactancia después del tratamiento, se le debe aconsejar a discutir con su médico el momento adecuado.

**Medicaciones Concomitantes:** Aconsejar a los pacientes hablar con su médico acerca del uso de cualquier otro medicamento.

**Pacientes Diabéticos:** Aconsejar a los pacientes controlar su azúcar en sangre si se utiliza un medicamento antidiabético oral y notificar a sus médicos de cualquier cambio en el nivel de azúcar en la sangre.

**Neuropatía Periférica:** Aconsejar a los pacientes contactarse con su médico si experimentan síntomas nuevos o empeoramiento de la neuropatía periférica, tales como hormigueo, entumecimiento, dolor, sensación de ardor en los pies o las manos o debilidad en los brazos o las piernas.

**Otros:** Aconsejar a los pacientes contactarse con su médico si desarrollan una erupción, si experimentan la falta de aire, tos, o hinchazón de los pies, los tobillos o las piernas, convulsiones, dolor de cabeza persistente, visión reducida, un aumento en la presión arterial o la visión borrosa.

#### **Riesgo Embrionario-fetal**

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar quedar embarazadas durante el tratamiento con Bortezomib. El bortezomib administrado a conejos durante la organogénesis a una dosis de aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m<sup>2</sup> basada en la superficie corporal causando pérdidas post-implantación y una disminución del número de fetos vivos.

#### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS**

Bortezomib es un sustrato del citocromo P450 enzima 3A4, 2C19 y 1A2.

##### **Inhibidores de la CYP3A4**

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4, aumentó el AUC de bortezomib del 35% en 12 pacientes expuestos a bortezomib. Controlar a los pacientes para detectar signos de toxicidad con bortezomib y considerar una reducción de la dosis si bortezomib se debe administrar en combinación con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir).

##### **Inhibidores de la CYP2C19**

La administración conjunta de omeprazol, un inhibidor potente de la CYP2C19, no tuvo ningún efecto sobre 17 pacientes expuestos a bortezomib.

##### **Inductores de la CYP3A4**

La administración conjunta de rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de bortezomib del 45%. Debido a que el estudio de la interacción de drogas (n = 6) no fue diseñado para ejercer el máximo efecto de la rifampicina en PK bortezomib, se pueden producir disminuciones de más del 45%.

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



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

Ejemplos de inductores de CYP3A4 son rifampicina, carbamazepinas, fenitoinas, fenobarbital e hipérico (hierba de San Juan)

St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) puede disminuir la exposición de bortezomib impredeciblemente y debe ser evitado.

#### **Dexametasona**

La administración concomitante de dexametasona, un inductor débil de la CYP3A4, no tuvo ningún efecto en siete pacientes expuestos a bortezomib.

#### **Melfalano-Prednisona**

La administración conjunta de melfalano-prednisona aumentó en un 17% del AUC medio de bortezomib en 21 pacientes. Sin embargo, este aumento es poco probable que sea clínicamente relevante.

### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### **Embarazo**

Embarazo Categoría D.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se usa Bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, se debe informar a la paciente del riesgo potencial para el feto.

#### **Madres Lactantes**

No se sabe si el bortezomib se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a las potenciales reacciones adversas graves de Bortezomib en los lactantes, se debe decidir si se suspende la lactancia o si se suspende el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

#### **Uso Pediátrico**

La seguridad y eficacia de Bortezomib en niños no han sido establecidas.

#### **Uso Geriátrico**

De los 669 pacientes incluidos en el estudio de mieloma múltiple recidivante, 245 (37%) tenían 65 años de edad o más: 125 (38%) en el grupo tratado con Bortezomib y 120 (36%) en el grupo tratado con dexametasona. El tiempo medio de progresión y la respuesta media de los pacientes  $\geq 65$  fueron más largos en Bortezomib en comparación con dexametasona [5,5 meses vs 4,3 meses, y 8,0 meses vs 4,9 meses, respectivamente]. En el grupo tratado con Bortezomib, el 40% ( $n = 46$ ) de los pacientes evaluables de  $\geq 65$  de edad experimentaron una respuesta (RC + RP) contra el 18% ( $n = 21$ ) en el grupo tratado con dexametasona. La incidencia de Grado 3 y 4 de eventos fue de 64%, 78% y 75% para los pacientes tratados con Bortezomib  $\leq 50$ , 51-64 y  $\geq 65$  años, respectivamente.

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes  $\geq 65$  años de edad y los pacientes más jóvenes que recibieron Bortezomib; pero mayor sensibilidad de algunos individuos de edad avanzada no se puede descartar.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

La farmacocinética de Bortezomib no está influenciada por el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, los ajustes de dosificación de Bortezomib no son necesarios para los pacientes con insuficiencia renal. Dado que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib, Bortezomib se debe administrar después del procedimiento de diálisis.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**





**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

La exposición de bortezomib se incrementa en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina  $\geq 1,5$  a  $3 \times$  LSN) y grave (bilirrubina  $> 3 \times$  LSN). La dosis inicial se debe reducir en aquellos pacientes.

**Pacientes con diabetes**

Durante los ensayos clínicos, se han informado hipoglucemia e hiperglucemia en los pacientes que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes con agentes antidiabéticos orales, tratados con Bortezomib pueden requerir un control estricto de sus niveles de glucosa en sangre y ajustar la dosis de su medicamento para la diabetes.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas también son discutidas en otras secciones del prospecto:

Neuropatía Periférica, Hipotensión, Toxicidad Cardíaca, Toxicidad Pulmonar, Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR), Toxicidad Gastrointestinal, Trombocitopenia / Neutropenia, Síndrome de Lisis Tumoral, Toxicidad Hepática

**Experiencia de seguridad de ensayos clínicos**

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

***Resumen de los Ensayos Clínicos en pacientes con mieloma múltiple no tratados previamente:***

La Tabla 6 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que recibieron Bortezomib ( $1,3 \text{ mg/m}^2$ ) vía intravenosa en combinación con melfalano ( $9 \text{ mg/m}^2$ ) y prednisona ( $60 \text{ mg/m}^2$ ) en un estudio randomizado prospectivo.

El perfil de seguridad de Bortezomib en combinación con melfalano/prednisona es consistente con los perfiles de seguridad conocidos por ambos Bortezomib y melfalano/prednisona.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
 Tel.: ++ 54 343 4979125  
 Fax.: ++ 54 343 4979136

**Tabla 6: Reacciones Adversas más comunes ( $\geq 10\%$  en el grupo Bortezomib, Melfalano y Prednisona) con Intensidad Grados 3 y  $\geq 4$  en el estudio del mieloma múltiple sin tratamiento previo.**

Sistema de clasificación de órganos	Bortezomib, Melfalano y Prednisona (n=340)			Melfalano y Prednisona (n=337)		
	Total n (%)	Toxicidad Grado, n (%)		Total n (%)	Toxicidad Grado, n (%)	
Término preferido	n (%)	3	$\geq 4$	n (%)	3	$\geq 4$
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Trombocitopenia	178 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
Neutropenia	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
Anemia	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
Leucopenia	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
Linfopenia	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Náuseas	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
Diarrea	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
Constipación	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Vómitos	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Dolor abdominal	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
Dolor abdominal superior	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
Dispepsia	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Neuropatía Periférica	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0
Neuralgia	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
Mareos	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Dolor de cabeza	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Parestesia	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
Pirexia	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
Fatiga	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Astenia	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
Edema Periférico	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Neumonía	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
Herpes Zoster	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Bronquitis	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
Nasofaringitis	39 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
<b>Trastornos Musculo esqueléticos y del Tejido Conectivo</b>						
Dolor de espalda	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
Dolor en las extremidades	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
Dolor óseo	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
Artralgia	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
 Tel.: ++ 54 343 4979125  
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Sistema de clasificación de órganos	Bortezomib, Melfalano y Prednisona (n=340)			Melfalano y Prednisona (n=337)		
	Total n (%)	Toxicidad Grado, n (%)		Total n (%)	Toxicidad Grado, n (%)	
Término preferido	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
Anorexia	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (1)	0
Hipocalcemia	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
<b>Trastorno de la Piel y del tejido subcutáneo</b>						
Rash	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Prurito	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
<b>Trastorno Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>						
Tos	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
Disnea	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)
<b>Trastornos Psiquiátricos</b>						
Insomnio	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
<b>Trastornos Vasculares</b>						
Hipertensión	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	25 (7)	2 (1)	0
Hipotensión	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

### Estudio Randomizado de Mieloma Múltiple Recidivante de Bortezomib vs Dexametasona

Los datos de seguridad descriptos a continuación reflejan la exposición ya sea Bortezomib (n=331) o dexametasona (n=332) en un estudio de pacientes con mieloma múltiple recidivante. Se administró Bortezomib vía intravenosa a dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos veces por semana para 2 de 3 semanas (ciclo de 21 días). Después de ocho ciclos de 21 días los pacientes continuaron con la terapia por tres ciclos de 35 días en un régimen semanal. La duración del tratamiento fue hasta de 11 ciclos (9 meses) con una duración media de seis ciclos (4,1 meses). Para la inclusión del ensayo, los pacientes deben haber tenido una enfermedad medible y 1 a 3 terapias previas. No hubo límite de edad superior para el ingreso. El clearance de creatinina puede tener valores tan bajos como 20 mL/min y los niveles de bilirrubina tan altos como 1,5 veces el límite superior normal. La frecuencia general de reacciones adversas fue similar en hombres y mujeres, y en pacientes < 65 y ≥ 65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran Caucásicos. Entre los 331 pacientes tratados con Bortezomib las reacciones adversas más comúnmente informadas (> 20%) por lo general fueron, condiciones asténicas (61%) náuseas (57%), diarrea (57%), neuropatía periférica NEC (36%), constipación (42%), vómitos, pirexia, trombocitopenia y trastornos psiquiátricos (35% cada uno), y anorexia y disminución del apetito (34% cada uno), parestesia y disestesia (27 % cada uno), anemia y dolor de cabeza (26 % cada uno) y tos (21). La reacción adversa más comúnmente informada (> 20%) entre los 332 pacientes en el grupo tratado con dexametasona fueron trastornos psiquiátrico (49%), condiciones asténicas (45%), insomnio (27%), anemia (22%) y diarrea e infecciones pulmonares/respiratorias del tracto inferior (21% cada una). El 14% de los pacientes en el grupo tratado con Bortezomib experimentó una reacción adversa de Grado 4; las reacciones más comunes fueron trombocitopenia (4%), neutropenia (2%) e hipercalcemia (2%). El 16 % de los



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

pacientes tratados con dexametasona experimentó una reacción adversa de Grado 4. La toxicidad más común fue hiperglucemia (2%).

***Reacciones Adversas Serias y Reacciones que condujeron la discontinuación del tratamiento en el estudio de Mieloma Múltiple Recidivante de Bortezomib vs Dexametasona***

Las reacciones adversas serias se definen como cualquier reacción que resulte en muerte, está en peligro la vida, requiere la hospitalización o prolonga la hospitalización actual, resulta en una incapacidad significativa o se considera que es un evento médico importante. Un total de 144 (44%) de los pacientes del grupo de tratamiento con Bortezomib experimentó una reacción adversa seria durante el estudio, tal como sucedió con 144 (43%) del grupo de pacientes tratados con dexametasona. Las reacciones adversas serias más comúnmente informadas en el grupo de tratamiento con Bortezomib fueron pirexia (6%), diarrea (5%), disnea y neumonía (4%) y vómitos (3%). En el grupo de tratamiento con dexametasona las reacciones adversas más comúnmente informadas fueron neumonía (7%), pirexia (4%) e hiperglucemia (3%).

Un total de 145 pacientes, incluyendo 84 (25%) de 331 pacientes en el grupo de tratamiento con Bortezomib y 61 (18%) de 332 pacientes en el grupo de tratamiento con dexametasona discontinuó el tratamiento a causa de las reacciones adversas. Entre los 331 pacientes tratados con Bortezomib, la reacción adversa más comúnmente informada que condujo a la interrupción fue la neuropatía periférica (8%). Entre los 332 pacientes en el grupo tratado con dexametasona, las reacciones adversas más comúnmente informadas que condujeron a la interrupción fueron trastorno psicótico y la hiperglucemia (2% cada una).

Se consideró que cuatro muertes estuvieron relacionadas con Bortezomib en el estudio de mieloma múltiple recidivante: un caso de shock carcinogénico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco. Se consideró que cuatro muertes estuvieron relacionadas con dexametasona: dos casos de sepsis, un caso de meningitis bacteriana, y un caso de muerte súbita en el hogar.

***Reacciones adversas más comúnmente informadas en el estudio de Mieloma Múltiple Recidivante de Bortezomib vs Dexametasona***

Las reacciones adversas más comúnmente informadas en el estudio de mieloma múltiple recidivante se muestran en la Tabla 7. Todas las reacciones adversas con incidencia  $\geq 10\%$  en el grupo de tratamiento con Bortezomib están incluidas.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
 Tel.: ++ 54 343 4979125  
 Fax.: ++ 54 343 4979136

**Tabla 7: Reacciones Adversas más comunes registradas ( $\geq 10\%$  en el grupo Bortezomib), con Intensidad Grados 3 y 4 en el estudio del Mieloma Múltiple de Bortezomib vs Dexametasona (N=663)**

	Grupo de tratamiento					
	Bortezomib (n=331)			Dexametasona (n=332)		
	[n (%)]			[n (%)]		
	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4	Todos los eventos	Evento Grado 3	Evento Grado 4
Eventos Adversos	331 (100)	203 (61)	45 (14)	327 (98)	146 (44)	52 (16)
Condiciones asténicas	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0
Diarrea	190 (57)	24 (7)	0	69 (21)	6 (2)	0
Náuseas	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Constipación	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Neuropatías Periféricas	120 (36)	24 (7)	2 (<1)	29 (9)	1 (<1)	1 (<1)
Vómitos	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
Pirexia	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
Trombocitopenia	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos	117 (35)	9 (3)	2 (<1)	163 (49)	26 (8)	3 (<1)
Anorexia y disminución del apetito	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
Parestesia y disestesia	91 (27)	6 (2)	0	38 (11)	1 (<1)	0
Anemia	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
Dolor de cabeza	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
Tos	70 (21)	2 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
Disnea	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (<1)
Neutropenia	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
Rash	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)	0	0
Insomnio	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
Dolor Abdominal	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
Dolor de huesos	52 (16)	12 (4)	0	50 (15)	9 (3)	0
Infecciones pulmonares/respiratorias del tracto inferior	48 (15)	12 (4)	2 (<1)	69 (21)	24 (7)	1 (<1)
Dolor en las extremidades	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	2 (<1)	0
Dolor de espalda	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
Artralgia	45 (14)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Mareos (excluyendo vértigo)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
Nasofaringitis	45 (14)	1 (<1)	0	22 (7)	0	0
Herpes Zoster	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
Calambres musculares	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
Mialgia	39 (12)	1 (<1)	0	18 (5)	1 (<1)	0
Rigidez	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Edema en miembros inferiores	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

**Experiencia de Seguridad de Extensión Abierta de Fase II en el estudio de Mieloma Múltiple Recidivante**

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
 Tel.: ++ 54 343 4979125  
 Fax.: ++ 54 343 4979136

En el estudio de extensión abierto de Fase II de los 63 pacientes, no se observaron nuevas toxicidades acumulativas ni nuevas toxicidades a largo plazo con el tratamiento prolongado con Bortezomib. Estos pacientes fueron tratados por un total de 5,3 a 23 meses, incluyendo el tiempo tratado con Bortezomib en el estudio previo con Bortezomib.

**Experiencia de Seguridad de Extensión Abierta de Fase III en el estudio de Bortezomib Subcutáneo vs Intravenoso en Mieloma Múltiple Recidivante**

La eficacia y seguridad de Bortezomib administrado vía subcutánea fueron evaluadas en un estudio de Fase III con la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Este fue un estudio randomizado, comparativo de Bortezomib subcutáneo contra intravenoso en 222 pacientes con mieloma múltiple recidivante. La información de seguridad se describe debajo y la Tabla 8 refleja la exposición a cada uno Bortezomib subcutáneo (n=147) o Bortezomib intravenoso (n=74).

**Tabla 8: Reacciones Adversas más comunes registradas (≥ 10%), con Grado 3 y ≥ 4 Intensidad en el estudio del Mieloma Múltiple Recidivante (N=221) de Bortezomib Subcutáneo vs Intravenoso**

Sistema de clasificación de órganos	Subcutáneo (N=147)			Intravenoso (N=74)		
	Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)		Total n (%)	Grado de Toxicidad, n (%)	
Término preferido	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>						
Anemia	53 (36)	14 (10)	4 (3)	26 (35)	6 (8)	0
Leucopenia	29 (20)	9 (6)	0	16 (22)	4 (5)	1 (1)
Neutropenia	42 (29)	22 (15)	4 (3)	20 (27)	10 (14)	3 (4)
Trombocitopenia	52 (35)	12 (8)	7 (5)	27 (36)	8 (11)	6 (8)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>						
Dolor abdominal	5 (3)	1 (1)	0	8 (11)	0	0
Dolor abdominal superior	3 (2)	0	0	8 (11)	0	0
Constipación	21 (14)	1 (1)	0	11 (15)	1 (1)	0
Diarrea	35 (24)	2 (1)	1 (1)	27 (36)	3 (4)	1 (1)
Náuseas	27 (18)	0	0	14 (19)	0	0
Vómitos	17 (12)	3 (2)	0	12 (16)	0	1 (1)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>						
Astenia	23 (16)	3 (2)	0	14 (19)	4 (5)	0
Fatiga	17 (12)	3 (2)	0	15 (20)	3 (4)	0
Pirexia	28 (19)	0	0	12 (16)	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>						
Herpes Zoster	16 (11)	2 (1)	0	7 (9)	1 (1)	0
<b>Investigaciones</b>						
Disminución de peso	22 (15)	0	0	2 (3)	1 (1)	0

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
 Tel.: ++ 54 343 4979125  
 Fax.: ++ 54 343 4979136

Sistema de clasificación de órganos	Subcutáneo (N=147)			Intravenoso (N=74)		
	Total	Grado de Toxicidad, n (%)		Total	Grado de Toxicidad, n (%)	
Término preferido	n (%)	3	≥ 4	n (%)	3	≥ 4
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>						
Disminución del apetito	14 (10)	0	0	7 (9)	0	0
<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo</b>						
Dolor de espalda	21 (14)	1 (1)	0	8 (11)	1 (1)	1 (1)
Dolor de extremidades	8 (5)	1 (1)	0	8 (11)	2 (3)	0
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>						
Dolor de cabeza	5 (3)	0	0	8 (11)	0	0
Neuralgia	35 (24)	5 (3)	0	17 (23)	7 (9)	0
Neuropatías periféricas NEC*	56 (38)	8 (5)	1 (1)	39 (53)	11 (15)	1 (1)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>						
Insomnio	18 (12)	0	0	8 (11)	0	0
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>						
Disnea	11 (7)	2 (1)	0	9 (12)	2 (3)	0
<b>Trastornos vasculares</b>						
Hipertensión	14 (10)	3 (2)	0	3 (4)	0	0

Nota: Población de seguridad: 147 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso quienes recibieron al menos 1 dosis del fármaco de estudio

\* Representa MedDRA Término de Nivel Alto.

En general, los datos de seguridad fueron similares para los grupos de tratamiento subcutáneo e intravenoso. Se observaron diferencias en algunos índices de reacciones adversas Grado  $\geq 3$ . Las diferencias de  $\geq 5\%$  se registraron en la neuralgia (3% subcutánea contra el 9% intravenosa), neuropatías periféricas NEC (6% subcutánea contra el 16% intravenosa), neutropenia (14% subcutánea contra el 19% intravenosa) y trombocitopenia (8% subcutánea contra el 16% intravenosa).

Una reacción local se informó en 6% de los pacientes en el grupo subcutáneo, principalmente enrojecimiento. Solo dos (1%) pacientes informaron que tuvieron reacciones severas, un caso de prurito y un caso de enrojecimiento. Las reacciones locales condujeron a la reducción en la concentración de la inyección en un paciente y la interrupción del tratamiento en otro paciente. Las reacciones locales se resolvieron en un promedio de 6 días.

Las reducciones de dosis se produjeron debido a reacciones adversas en el 31% de los pacientes del grupo de tratamiento subcutáneo comparado con el 43% de los pacientes tratados por vía intravenosa. Las reacciones adversas más comunes que llevan a una reducción de la dosis incluyen la neuropatía sensorial periférica (17% en el grupo de tratamiento subcutáneo comparado con el 31% en el grupo de tratamiento por vía intravenosa); y neuralgia (11% en el grupo de tratamiento subcutáneo comparado con el 19% en el grupo de tratamiento por vía intravenosa).



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

***Reacciones Adversas Serias y Reacciones Adversas que condujeron a la Discontinuación del Tratamiento en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante de Bortezomib Subcutáneo vs Intravenoso***

La incidencia de reacciones adversas serias fue similar para el grupo de tratamiento subcutáneo (36%) y el grupo de tratamiento por vía intravenosa (35 %). Las reacciones adversas más serias comúnmente informadas en el grupo de tratamiento subcutáneo fueron neumonía (6%) y fiebre (3%). En el grupo de tratamiento intravenoso, las reacciones adversas serias más comunes fueron neumonía (7%), diarrea (4%), neuropatía sensorial periférica (3%) e insuficiencia renal (3%).

En el grupo de tratamiento subcutáneo, 27 pacientes (18%) discontinuaron el tratamiento debido a una reacción adversa comparada con 17 pacientes (23%) en el grupo de tratamiento intravenoso. Entre los 147 pacientes tratados subcutáneamente, la reacción adversa más comúnmente informada que condujeron a la discontinuación fueron neuropatía sensitiva periférica (5%) y neuralgia (5%). Entre los 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso, la reacción adversa más comúnmente informada que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron neuropatía sensitiva periférica (9%) y neuralgia (9%).

Dos pacientes (1%) en el grupo de tratamiento subcutáneo y un (1%) paciente en el grupo de tratamiento intravenoso murieron debido a una reacción adversa durante el tratamiento. En el grupo subcutáneo las causas de muerte fueron un caso de neumonía y uno de muerte súbita. En el grupo intravenoso la causa de muerte fue insuficiencia de la arteria coronaria.

***Resumen Integrado de Seguridad (Mieloma Múltiple Recidivante y Linfoma de Células del Manto)***

Los datos de seguridad de los estudios de Fase II y III con un solo agente Bortezomib 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis dos veces por semana durante 2 semanas, seguido por un periodo de 10 días de descanso en 1163 pacientes con mieloma múltiple (N=1008) previamente tratados y con linfoma de células del manto (N=155) previamente tratados fueron integrados y tabulados. Este análisis no incluye información de un Estudio de Extensión Abierto Fase III de Bortezomib subcutáneo contra intravenoso en mieloma múltiple recidivante. En los estudios integrados, el perfil de seguridad de Bortezomib fue similar en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de célula del manto.

En el análisis integrado, las reacciones adversas más comúnmente informadas (> 20%) fueron náuseas (55%), diarrea (52%), constipación (41%), condiciones de astenia como fatiga, malestar y debilidad (64% cada una), neuropatías periféricas NEC (39%), trombocitopenia y disminución del apetito (incluyendo anorexia) (36% cada una), vómitos (33%), pirexia (34%) y anemia (29%). El 20 % de los pacientes experimentó al menos un episodio de toxicidad  $\geq$  Grado 4, más comúnmente trombocitopenia (5%) y neutropenia (3%).

En mieloma múltiple recidivante, estudios clínicos Fase II de Bortezomib administrado vía intravenosa, se informó irritación local de la piel en el 5% de los pacientes, pero la extravasación de Bortezomib no se asoció con daño en el tejido.



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
 Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
 Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
 Tel.: ++ 54 343 4979125  
 Fax.: ++ 54 343 4979136

**Reacciones Adversas Serias y Reacciones Adversas que condujeron a la Discontinuación del Tratamiento en el Resumen Integrado de Seguridad**

Un total de 50 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas serias durante los estudios. Las reacciones adversas más comúnmente informadas incluyeron neumonía (7%), pirexia (6%), diarrea (5%), vómitos (4%), y náuseas, deshidratación, disnea y trombocitopenia (3% cada uno).

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación en el 22% de los pacientes. Las razones de la discontinuación incluyeron neuropatía periférica (8%), condiciones asténicas (3%) y trombocitopenia, y diarrea (2% cada uno).

En total, el 2% de los pacientes murieron y la causa de muerte fue considerada por el investigador como posiblemente relacionadas con el fármaco del estudio: incluyendo informes de paro cardiaco, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, neumonía y sepsis.

**Las Reacciones Adversas más comúnmente informadas en el Resumen Integrado de Seguridad**

Las reacciones adversas más comunes se muestran en la Tabla 9. Todas las reacciones adversas que se produzcan a  $\geq 10\%$  son incluidas. En ausencia de un grupo comparativo randomizado, no es frecuentemente posible distinguir entre reacciones adversas que son causadas por fármacos y aquellas que reflejan la enfermedad del paciente subyacente.

Por favor, ver el análisis de las reacciones adversas específicas que sigue.

**Tabla 9: Reacciones Adversas más comúnmente informadas ( $\geq 10\%$  total) en Análisis Integrado en Estudios de Mieloma Múltiple Recidivante y Linfoma de Células del Manto usando una Dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> (N=1163)**

Eventos adversos	Todos los pacientes (N=1163)		Mieloma Múltiple (N=1008)		Linfoma de Células de Manto (N=155)	
	Todos los eventos	$\geq$ Grado 3	Todos los eventos	$\geq$ Grado 3	Todos los eventos	$\geq$ Grado 3
Condiciones asténicas	740 (64)	189 (16)	628 (62)	160 (16)	112 (72)	29 (19)
Náuseas	640 (55)	43 (4)	572 (57)	39 (4)	68 (44)	4 (3)
Diarrea	604 (52)	96 (8)	531 (53)	85 (8)	73 (47)	11 (7)
Constipación	481 (41)	26 (2)	404 (40)	22 (2)	77 (50)	4 (3)
Neuropatías periféricas	457 (39)	134 (12)	372 (37)	114 (11)	85 (55)	20 (13)
Trombocitopenia	421 (36)	337 (29)	388 (38)	320 (32)	33 (21)	17 (11)
Disminución del apetito	417 (36)	30 (3)	357 (35)	25 (2)	60 (39)	5 (3)
Pirexia	401 (34)	36 (3)	371 (37)	34 (3)	30 (19)	2 (1)
Vómitos	385 (33)	57 (5)	343 (34)	53 (5)	42 (27)	4 (3)
Anemia	333 (29)	124 (11)	306 (30)	120 (12)	27 (17)	4 (3)
Edema	262 (23)	10 (<1)	218 (22)	6 (<1)	44 (28)	4 (3)
Parestesia y disestesia	254 (22)	16 (1)	240 (24)	14 (1)	14 (9)	2 (1)
Dolor de cabeza	253 (22)	17 (1)	227 (23)	17 (2)	26 (17)	0
Disnea	244 (21)	59 (5)	209 (21)	52 (5)	35 (23)	7 (5)
Tos	232 (20)	5 (<1)	202 (20)	5 (<1)	30 (19)	0
Insomnio	232 (20)	7 (<1)	199 (20)	6 (<1)	33 (21)	1 (<1)
Rash	213 (18)	10 (<1)	170 (17)	6 (<1)	43 (28)	4 (3)
Artralgia	199 (17)	27 (2)	179 (18)	25 (2)	20 (13)	2 (1)

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

Eventos adversos	Todos los pacientes (N=1163)		Mieloma Múltiple (N=1008)		Linfoma de Células de Manto (N=155)	
	Todos los eventos	≥ Grado 3	Todos los eventos	≥ Grado 3	Todos los eventos	≥ Grado 3
Neutropenia	195 (17)	143 (12)	185 (18)	137 (14)	10 (6)	6 (4)
Maréo (excluido vértigo)	195 (17)	18 (2)	159 (16)	13 (1)	36 (23)	5 (3)
Dolor en las extremidades	179 (15)	36 (3)	172 (17)	36 (4)	7 (5)	0
Dolor abdominal	170 (15)	30 (3)	146 (14)	22 (2)	24 (15)	8 (5)
Dolor óseo	166 (14)	37 (3)	163 (16)	37 (4)	3 (2)	0
Dolor de espalda	151 (13)	39 (3)	150 (15)	39 (4)	1 (<1)	0
Hipotensión	147 (13)	37 (3)	124 (12)	32 (3)	23 (15)	5 (3)
Herpes Zoster	145 (12)	22 (2)	131 (13)	21 (2)	14 (9)	1 (<1)
Nasofaringitis	139 (12)	2 (<1)	126 (13)	2 (<1)	13 (8)	0
Infección del tracto respiratorio superior	138 (12)	2 (<1)	114 (11)	1 (<1)	24 (15)	1 (<1)
Mialgia	136 (12)	9 (<1)	121 (12)	9 (<1)	15 (10)	0
Neumonía	134 (12)	72 (6)	120 (12)	65 (6)	14 (9)	7 (5)
Calambres musculares	125 (11)	1 (<1)	118 (12)	1 (<1)	7 (5)	0
Deshidratación	120 (10)	40 (3)	109 (11)	33 (3)	11 (7)	7 (5)
Ansiedad	118 (10)	6 (<1)	111 (11)	6 (<1)	7 (5)	0

**Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas a partir de Estudios Integrados Fase II y III de mieloma múltiple recidivante y de Fase II Linfoma de Células del Manto**

***Toxicidad Gastrointestinal***

Un total del 87% de los pacientes experimentó al menos un trastorno gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales más comunes incluyeron náuseas, diarrea, constipación, vómitos, y disminución del apetito. Otros trastornos gastrointestinales incluyeron dispepsia y disgeusia. Las reacciones adversas Grado 3 ocurrieron en el 18% de los pacientes; las reacciones adversas ≥ Grado 4 fueron de ≤ 1%. Las reacciones adversas gastrointestinales fueron consideradas serias en el 11% de los pacientes. El 5% de los pacientes discontinuaron debido a una reacción adversa gastrointestinal. Se informaron náuseas más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (57%) comparado con pacientes con linfoma de células del manto (44%).

***Trombocitopenia***

Entre los estudios, la trombocitopenia asociada con Bortezomib se caracterizó por una disminución en el recuento de plaquetas durante el periodo de dosificación (días 1 a 11) y un regreso a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la trombocitopenia se informó en el 36% de los pacientes. La trombocitopenia fue de Grado 3 en el 24%, ≥ Grado 4 en el 5% y serio en 3% de los pacientes, y la reacción dio como resultado la interrupción de Bortezomib en el 2% de los pacientes. Se informó trombocitopenia más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (38%) comparado con pacientes con linfoma de células del manto (21%). La incidencia de trombocitopenia ≥ Grado 3, también fue más alta en pacientes con mieloma múltiple (32%) comparado con pacientes con linfoma de células del manto (11%).



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

### ***Neuropatía Periférica***

En general, la neuropatía periférica NEC ocurrió en el 39% de los pacientes. La neuropatía periférica fue de Grado 3 para el 11% de los pacientes y  $\geq$  Grado 4 para  $<$  1% de los pacientes. El 8% de los pacientes interrumpió Bortezomib debido a neuropatía periférica. La incidencia de la neuropatía periférica fue más alta entre los pacientes con linfoma de células del manto (55%) comparado con mieloma múltiple (37%).

En un estudio Fase III de mieloma múltiple recidivante de Bortezomib contra dexametasona, entre los 87 pacientes tratados con Bortezomib que experimentaron neuropatía periférica  $\geq$  Grado 2 y tuvieron un ajuste de dosis, el 51% había mejorado o resuelto con una media de 3,5 meses a partir de la primera aparición.

Entre los pacientes con neuropatía periférica en los estudios Fase II de mieloma múltiple recidivante que fue Grado 2 y llevó a la interrupción o fue  $\geq$  Grado 3, el 73% (24 de 33) informaron mejoría o resolución luego del ajuste de la dosis de bortezomib, con un tiempo promedio de mejoría de un Grado o más desde la última dosis de Bortezomib de 33 días.

### ***Hipotensión***

La incidencia de la hipotensión (postural, ortostática e hipotensión NOS) fue del 13 % en pacientes tratados con Bortezomib. La hipotensión Grado 1 o 2 fue en la mayoría de los pacientes y Grado 3 en el 3% y Grado 4 en  $<$  1%. El 3% de los pacientes que tienen hipotensión informaron una reacción adversa seria, y el 1% interrumpió debido a la hipotensión. La incidencia de la hipotensión fue similar en pacientes con mieloma múltiple (11%) y en aquellos con linfoma de células del manto (15%). Además, el 2% de los pacientes experimentó hipotensión asociada con una reacción de síncope. Puede ser necesario el ajuste de la dosis de las medicaciones anti hipertensivas en los pacientes que reciben bortezomib,

### ***Neutropenia***

El recuento de neutrófilos disminuyó durante el período de dosificación de Bortezomib (días 1 a 11) y regresó a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la neutropenia ocurrió en el 17 % de los pacientes y fue de Grado 3 en el 9% de los pacientes y  $\geq$  Grado 4 en el 3 %. Se informó neutropenia como una reacción adversa seria en  $<$  1% de los pacientes y  $<$  1% de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a neutropenia. La incidencia de la neutropenia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (18%) en comparación con los pacientes con linfoma de célula del manto (6%). La incidencia de neutropenia  $\geq$  Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (14%) en comparación con los pacientes con linfoma de célula del manto (4%).

### ***Condiciones asténicas (Fatiga, Malestar, Debilidad, Astenia)***

Se informaron condiciones asténicas en el 64% de los pacientes.. Se informó astenia de Grado 3 en 16% y  $\geq$  Grado 4 en  $<$  1% de los pacientes. El 4 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento debido a la astenia. Se informaron condiciones asténicas en el 62% de los pacientes con mieloma múltiple y el 72% de los pacientes con linfoma de célula del manto.

### ***Pirexia***

La pirexia ( $>$  38°C) se informó como una reacción adversa para el 34% de los pacientes. La reacción fue de Grado 3 en el 3% y  $\geq$  Grado 4 en  $<$  1%. Se informó pirexia como una reacción adversa seria en el 6% de los pacientes y llevó a la



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

interrupción de Bortezomib en < 1% de los pacientes. La incidencia de pirexia fue más alta entre los pacientes con mieloma múltiple (37%) comparado con pacientes con linfoma de células de manto (19%). La incidencia de pirexia  $\geq$  Grado 3 fue del 3% en pacientes con mieloma múltiple y 1% en pacientes con linfoma de células de manto.

#### ***Infeción del Virus del Herpes***

Considere el uso de profilaxis antiviral en sujetos tratados con Bortezomib. En los estudios randomizados de mieloma múltiple no tratados previamente y recidivante, la reactivación del virus herpes zoster fue más común en sujetos tratados con Bortezomib (13%) que en los grupos de control (4-5%). Se observó herpes simple en 2-8% en sujetos tratados con Bortezomib y 1-5% en los grupos de control. En el estudio de mieloma múltiple no tratado previamente, la reactivación del virus herpes zoster en los grupos de Bortezomib, melfalano y prednisona fue menos común en sujetos que recibían terapia antiviral profiláctica (3%) que en sujetos que no recibieron terapia antiviral profiláctica (17%).

#### **Reacciones Adversas adicionales de Estudios Clínicos**

Las siguientes reacciones adversas serias, clínicamente importantes que no se han descrito antes se han informado en ensayos clínicos en pacientes tratados con Bortezomib administrado como monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. Estos estudios se realizaron en pacientes con neoplasias hematológicas y tumores sólidos.

***Trastorno del Sistema Linfático y Sanguíneo:*** coagulación intravascular diseminada, linfopenia y leucopenia

***Trastornos Cardíacos:*** Angina de pecho, fibrilación auricular agravada, agitación arterial, bradicardia, paro sinusal, amiloidosis cardíaca, bloqueo atrioventricular completo, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, pericarditis, efusión pericárdica, Torsades de pointes, taquicardia ventricular.

***Trastornos auditivos y laberínticos:*** Deterioro de la audición, vértigo.

***Trastornos visuales:*** Diplopia y visión borrosa, infección conjuntival, irritación.

***Trastornos Gastrointestinales:*** Dolor abdominal, ascitis, disfagia, impacto fecal, gastroenteritis, gastritis hemorrágica, hematemesis, duodenitis hemorrágica, íleo paralítico, obstrucción del intestino grueso, obstrucción intestinal paralítica, peritonitis, obstrucción del intestino delgado, perforación del intestino grueso, estomatitis, melena, pancreatitis aguda, petequia de la mucosa oral, reflujo gastroesofágico.

***Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:*** eritema en el lugar de la inyección, neuralgia, dolor en el lugar de inyección y flebitis.

***Trastornos Hepatobiliares:*** Colestasis, hemorragia hepática, hiperbilirrubinemia, trombosis de la vena porta, hepatitis, insuficiencia hepática.

***Trastorno del sistema inmunológico:*** Reacción anafiláctica, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad mediada por complejos inmunes, angioedema, edema laríngeo.

***Infecciones e infestaciones:*** Aspergilosis, bacteriemia, infecciones del tracto urinario, infección viral por herpes, listeriosis, shock séptico, toxoplasmosis, candidiasis oral, sinusitis, infección relacionada con el catéter.

***Complicaciones del procedimiento, envenenamiento y lesión:*** Complicación relacionada con el catéter, fractura ósea, hematoma subdural.



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**Trastornos metabólicos y nutricionales:** hipocalcemia, hiperuricemia, hipocalemia, hipercalemia, hiponatremia, hipernatremia.

**Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Artralgia, dolor de espalda, dolor óseo, mialgia, dolor en las extremidades.

**Trastorno del sistema nervioso:** Ataxia, coma, disartria, disautonomía, encefalopatía, parálisis craneales, convulsiones de gran mal, accidente cerebrovascular hemorrágico, disfunción motora, compresión de la médula espinal, paraplegia, ataque isquémico transitorio, parálisis, neuralgia post herpética, síndrome reversible de leucoencefalopatía posterior.

**Trastornos psiquiátricos:** Agitación, confusión, cambios del estado mental, trastorno psicótico, pensamientos suicidas.

**Trastornos urinarios y renales:** Cálculo renal, hidronefrosis bilateral, espasmos de la vejiga, hematuria, cistitis hemorrágica, incontinencia urinaria, retención urinaria, insuficiencia renal (aguda y crónica), nefritis glomerular proliferativa.

**Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:** Síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedad pulmonar infiltrativa aguda difusa, neumonía por aspiración, atelectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada, disfagia, disnea, disnea por ejercicio, epistaxis, hemoptisis, hipoxia, infiltración pulmonar, efusión pleural, neumonitis, distrés respiratorio, hipertensión pulmonar.

**Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos:** Urticaria, edema facial, rash (que puede ser prurito), vasculitis leucocitoclástica.

**Trastornos vasculares:** Accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral, trombosis venosa profunda, hipertensión, embolia periférica, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.

### **Experiencia Postmarketing**

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas a partir de la experiencia postmarketing en todo el mundo con Bortezomib. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco: bloqueo auriculoventricular completo, taponamiento cardíaco, colitis isquémica, encefalopatía, disautonomía, sordera bilateral, coagulación intravascular diseminada, hepatitis, pancreatitis aguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda, EPIDA (anteriormente RPLS), necrólisis epidérmica tóxica, dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet), herpes meningoencefalitis, neuropatía óptica, ceguera y herpes oftálmico.

### **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, insuficiencia de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con bortezomib.

El bortezomib presentó actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo de aberración cromosómica in vitro utilizando células de ovario de hámster chino. El bortezomib no resultó genotóxico cuando se probó en el ensayo in vitro de mutagenicidad (prueba de Ames) y en el ensayo de micronúcleos in vivo en ratones.

**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

No se han realizado estudios de fertilidad con bortezomib, pero la evaluación de los tejidos reproductivos se ha realizado en los estudios de toxicidad general.

En el estudio de toxicidad de 6 meses en ratas, se observaron efectos degenerativos en el ovario a dosis  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup> (un cuarto de la dosis clínica recomendada), y cambios degenerativos en los testículos se produjeron a 1,2 mg/m<sup>2</sup>. Bortezomib podría tener un efecto potencial sobre la fertilidad, ya sea hombre o mujer.

### Toxicología y / o farmacología Animal

**Toxicidad cardiovascular:** Estudios en monos mostraron que la administración de dosis de aproximadamente dos veces la dosis clínica recomendada resultó en elevaciones del ritmo cardíaco, seguidos por hipotensión profunda progresiva, bradicardia, y la muerte 12 a 14 horas después de la dosis. Las dosis  $\geq 1,2$  mg/m<sup>2</sup> indujo cambios proporcionales a la dosis en los parámetros cardíacos. Se ha demostrado que Bortezomib se distribuye a la mayoría de los tejidos en el cuerpo, incluyendo el miocardio. En un estudio de toxicidad de dosis repetidas en el mono, también se observaron hemorragia de miocardio, inflamación y necrosis.

**Administración crónica:** En estudios en animales a una dosis y en el esquema similar a lo recomendado para los pacientes (dosificación de dos veces a la semana durante dos semanas seguido de una semana de descanso) las toxicidades observadas incluyeron anemia severa y trombocitopenia, gastrointestinales, neurológicas y la toxicidad del sistema linfóide. Efectos neurotóxicos del bortezomib en estudios con animales incluyen hinchazón axonal y degeneración en los nervios periféricos, raíces espinales dorsales, y extensiones de la médula espinal. Además, se observaron hemorragia y necrosis multifocal en el cerebro, los ojos, y el corazón.

### Reconstitución/Preparación para su Administración Intravenosa o Subcutánea

Se debe utilizar técnicas asépticas adecuadas. Reconstituir **sólo con cloruro de sodio 0,9%**. El producto reconstituido debe ser una solución límpida e incolora.

Se usan diferentes volúmenes de cloruro de sodio 0,9% para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración. La concentración reconstituida de bortezomib para la administración subcutánea (2,5 mg/mL) es mayor que la concentración reconstituida de bortezomib para la administración intravenosa (1 mg/mL). **Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a ser administrado.**

Por cada vial de 3,5 mg de dosis única de bortezomib reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio 0,9% basado en la vía de administración (Tabla 10):

**Tabla 10: Volúmenes de reconstitución y concentración final para administración intravenosa y subcutánea**

Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (Cloruro de Sodio 0,9%)	Concentración final Bortezomib (mg/mL)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 mL	1 mg/mL
Subcutánea	3,5 mg	1,4 mL	2,5 mg/mL



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

Las dosis deben ser individualizadas para evitar la sobredosis. Después de determinar el área de superficie corporal del paciente (ASC) en metros cuadrados, usar la siguiente ecuación para calcular el volumen total (mL) de Bortezomib reconstituido a ser administrado:

● **Administración Intravenosa [1 mg/mL concentración]**

$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC paciente (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/mL}} = \text{Volumen total de Bortezomib (ml) a ser administrado}$$

● **Administración Subcutánea [ 2,5 mg/mL concentración]**

$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC paciente (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/mL}} = \text{Volumen total de Bortezomib (ml) a ser administrado}$$

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

**SOBREDOSIS**

No existe un antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib. En los seres humanos, se han informado desenlaces fatales después de la administración de más de dos veces la dosis terapéutica recomendada, que se asocia con la aparición aguda de hipotensión sintomática y trombocitopenia. En caso de una sobredosis, los signos vitales del paciente deben ser monitoreados y cuidados apropiadamente.

Los estudios realizados en monos y perros mostraron que las dosis intravenosas de bortezomib tan bajas como dos veces la dosis clínica recomendada sobre una dosis base  $\text{mg/m}^2$  se asociaron con 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  $3,0 \text{ mg/m}^2$  y mayor (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) dio lugar a una hipotensión a partir de la primera hora pos administración, con progresión a la muerte en 12 a 14 horas después de la administración de drogas.

**Estabilidad:** Los viales de Bortezomib sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el estuche cuando se almacenan en el estuche original protegido de la luz.

Bortezomib no contiene conservante antimicrobiano. Bortezomib reconstituido debe ser administrado dentro de las 8 horas de haberlo preparado. Cuando se reconstituye según las instrucciones, Bortezomib se debe almacenar a temperatura no mayor a  $25^\circ\text{C}$ . El material reconstituido se debe almacenar en el vial original y/o la jeringa antes de la administración. El producto se debe almacenar por hasta 8 horas en una jeringa/ó vial;



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

sin embargo, el tiempo total de almacenamiento para el material reconstituido no debe exceder las 8 horas cuando está expuesto a la luz interior normal.

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 / 4658-7777

**EUGENE x 1 frasco ampolla con 3,5 mg de bortezomib.**

**Los viales sin abrir se pueden conservar a una temperatura ambiente controlada de 25°C; excursiones permitidas desde 15°C hasta 30°C. Mantener en su envase original protegido de la luz.**

Considere la posibilidad de manipulación y eliminación de Bortezomib según los lineamientos emitidos por los medicamentos citotóxicos, incluyendo el uso de guantes y ropa protectora para evitar el contacto con la piel.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Directora Técnica: Marisa Iris Motura. Farmacéutica y Doctora en Química.

Elaborado en ERIOCHEM S.A. Ruta Nac. 12, Km 452 (3107), Colonia Avellaneda, Departamento Paraná, Entre Ríos, Argentina.

Revisión: Diciembre 2015



firma  
Digital



firma  
Digital

ERIOCHEM S.A. MOTURA Marisa Iris  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113





**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**PROYECTO DE ETIQUETA (envase primario)**

**EUGENE  
BORTEZOMIB**

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 3,5 mg.

**Venta Bajo Receta Archivada**  
Industria Argentina

FORMULA: Bortezomib 3,5 mg, Manitol 35 mg.

Conservar a temperatura ambiente controlada de 25°C; excursiones permitidas desde 15 hasta 30°C, protegido de la luz.

EMAMS, Certificado N°:

Lote:

Vto:



ERIOCHEM S.A.  
Presidencia



MOTURA Marisa Iris



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**ERIOCHEM**

ERIOCHEM S.A.  
Ruta 12, Km 452 (3107) Colonia Avellaneda,  
Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.  
Tel.: ++ 54 343 4979125  
Fax.: ++ 54 343 4979136

**PROYECTO DE ROTULO (Caja)**

**EUGENE  
BORTEZOMIB**

POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 3,5 mg.

**Venta Bajo Receta Archivada**  
Industria Argentina

FORMULA: cada vial contiene: Bortezomib 3,5 mg, Manitol 35 mg.

VER LAS INSTRUCCIONES DE RECONSTITUCIÓN EN EL PROSPECTO  
**POSOLÓGÍA:** ver prospecto interior.

**Reconstituir antes de usar:**

Vía de administración <b>SUBCUTÁNEA</b> únicamente	Vía de administración <b>INTRAVENOSA</b> únicamente
Agregar <b>1,4 mL</b> de Cloruro de Sodio 0,9%	Agregar <b>3,5 mL</b> de Cloruro de Sodio 0,9%
Para obtener una concentración final de <b>2,5 mg/mL</b>	Para obtener una concentración final de <b>1 mg/mL</b>

Conservar a temperatura ambiente controlada de 25°C; excursiones permitidas desde 15 hasta 30°C, protegido de la luz.

Solución reconstituida: almacenar a temperatura no mayor a 25°C. Una vez reconstituido debe utilizarse dentro de las 8 hs.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Sólo para uso intravenoso o subcutáneo**

**Contenido:** 1 frasco ampolla.

EMAMS, Certificado N°:

Elaborado por  **ERIOCHEM S.A.**, Ruta Nacional  
Avellaneda. Dpto. Paraná, Entre Ríos, Argentina.

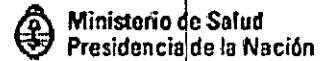
Directora Técnica:  **ERIOCHEM S.A.** Fca. y Dra. en Química.  
Presidencia

Lote:

Vto:

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

3107) Colonia



12 de abril de 2016

**DISPOSICIÓN N° 3681**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57890**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000218-14-8**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BORTEZOMIB 3,5 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

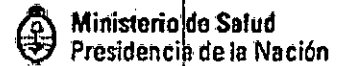
INAME  
Av. Corrientes 2492

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 11 DE ABRIL DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 3681

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57890**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: ERIOCHEM S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7292

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: EUGENE

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161.  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



BORTEZOMIB 3,5 mg

**Excipiente (s)**  
MANITOL 35 mg

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: 1 UNIDAD

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 UNIDAD

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HS

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: -Mieloma Múltiple: BORTEZOMIB ERIOCHEM está indicado para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. -Linfoma de células del manto:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Cáseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



BORTEZOMIB ERIOCHEM está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ERIOCHEM S.A.	8398/14	RUTA 12 KM 452	COLONIA AVELLANEDA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ERIOCHEM S.A.	8398/14	RUTA 12 KM 452	COLONIA AVELLANEDA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ERIOCHEM S.A.	8398/14	RUTA 12 KM 452	COLONIA AVELLANEDA - ENTRE RÍOS	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000218-14-8



CHIALE  
CUIL 2

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar>

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.enmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA