



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-3219-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-014987-17-3

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014987-17-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BORMIB / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE; aprobada por Certificado N° 57.451

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BORMIB / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-05323721-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.451 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

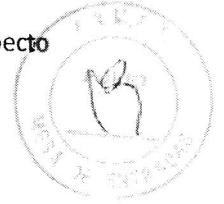
ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-14987-17-3

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.05 09:31:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117554
Date: 2018.04.05 09:31:28 -03'00'



Bormib

Bortezomib 3.5 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib 3.5 mg

Manitol 35.00 mg

Cada ampolla de solvente contiene

Solución fisiológica 3.5 ml

ACCION TERAPEUTICA:

Agente Antineoplásico

Clasificación ATC: L01XX32

INDICACIONES:

Bormib (bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

Bormib (bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

FARMACOLOGIA CLINICA:

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 prevista que puede afectar a múltiples cascadas de señalización en la célula. Esta alteración de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos han demostrado que el bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas *in vitro*.

El bortezomib causa un retraso en el desarrollo tumoral *in vitro* en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

Farmacodinamia.

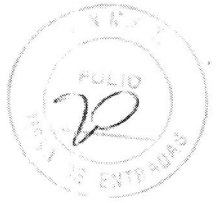
Luego de la administración de una dosis de bortezomib de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² dos veces por semana (n=12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (relativo al basal) en sangre entera se observó 5 minutos después de la administración de la droga. La inhibición máxima comparable de la actividad del proteasoma 20S se observó entre las dosis de 1 y 1,3 mg/m². La inhibición máxima osciló del 70% al 84% y del 73% al 83% para los regímenes de dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

Farmacocinética.

Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n=12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de bortezomib (C_{max}) 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 1,0 mg/m² y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m². La vida media de eliminación promedio del bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1,0 mg/m² y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/m².

LORENA N. DURANTE
Farmacología Clínica
Apoyada

LORENA N. DURANTE
Farmacología Clínica
Estructura técnica
IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



Los clearances corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las 6 dosis posteriores para la dosis de 1,0 y 1,3 mg/m², respectivamente.

Después de un bolo IV o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² a pacientes (n=14 para IV, n=17 para subcutáneo) con mieloma múltiple, la exposición sistémica total después de la administración de una dosis repetida (AUClast) fue equivalente para la administración subcutánea e intravenosa. La Cmax después de la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue inferior que la intravenosa (223 ng/mL). La relación media geométrica del AUClast fue 0,99 y los intervalos de confianza del 90 % fueron del 80,18%-122,80%.

Distribución

El volumen de distribución del bortezomib medio se extendió de, aproximadamente, 498 a 1884 L/m² luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² 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 de 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 dos 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 8 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.

Poblaciones especiales.

Edad: Los análisis de los datos luego de la primera dosis del Ciclo I (Día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido dosis intravenosas de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m² mostraron que ambas dosis normalizadas de AUC y Cmax tienden a ser menores en pacientes más jóvenes. Los pacientes menores de 65 años de edad (n=26) tuvieron alrededor de un 25% menos de Cmax y AUC normalizada por las dosis medias que los de > 65 años de edad (n = 13).

Sexo: Los valores de AUC y Cmax normalizados de las dosis medias fueron comparables entre pacientes masculinos (n = 22) y femeninos (n = 17) luego de la primera dosis del Ciclo 1 para las dosis de 1,0 y 1,3 mg/m².

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

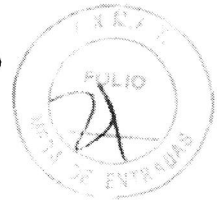
Deterioro hepático: El efecto del deterioro hepático (ver Tabla 2 para la definición de deterioro hepático) sobre la farmacocinética del bortezomib fue determinado en 51 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0,5 a 1,3 mg/m². Cuando se comparan con los pacientes con la función hepática normal, el deterioro hepático leve no alteró la dosis normalizada AUC de bortezomib. Sin embargo, los valores medios de AUC de dosis normalizada se incrementaron en, aproximadamente, 60% en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con deterioro hepático moderado o severo, y deben ser monitoreados de cerca (ver Tabla 2).

Deterioro renal: Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de deterioro renal que se clasificaron de acuerdo a sus valores de clearance de creatinina (CrCl) en los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥60 mL/min/1,73 m² n=12), Leve (CrCl=40-59

Mónica Patricia Juárez
 Mónica Patricia Juárez
 Asesora

LORENA N. DUBANTE
 Farmacóloga M.N. 13.291
 Dirección técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



mL/min/1,73 m² n=10), Moderado (CrCl=20-39 mL/min/1,73 m² n=9), y Severo (CrCl<20 mL/min/1,73 m² n=3). Un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también fueron incluidos en el estudio (n=8).

Se administró a los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de bortezomib dos veces a la semana.

La exposición de bortezomib (AUC y Cmax normalizadas por la dosis) fue comparable entre todos los grupos.

Pediátrico: No existen datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Citocromo P450: Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 microsomal hepático humano, con valores de IC₅₀ >30µM (>11,5µg/mL). Bortezomib puede inhibir la actividad de 2C19 (IC₅₀= 18 µM, 6,9 µg/mL) y aumenta la exposición a las drogas que son sustratos para esta enzima. Bortezomib no indujo las actividades del citocromo P450 3A4 y 1A2 en un cultivo primario de hepatocitos humanos.

DOSIS Y ADMINISTRACION:

La dosis inicial recomendada de Bortezomib es 1,3 mg/m². Bormib puede administrarse en forma intravenosa en una concentración de 1 mg/mL, o en forma subcutánea en una concentración de 2,5 mg/mL [ver Reconstitución/ Preparación para administración intravenosa y subcutánea].

Cuando se administra en forma intravenosa, Bormib se administra como una inyección IV en bolo de 3 a 5 segundos.

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

Para la aplicación subcutánea se elige muslo o abdomen.

BORMIB ES EXCLUSIVO PARA USO INTRAVENOSO O SUBCUTÁNEO. La administración intratecal ha resultado mortal.

Monoterapia.

Dosis en mieloma múltiple y linfoma de células del manto recidivante.

La dosis recomendada Bormib es 1,3 mg/m²/dosis administrada dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21).

Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, Bormib puede ser administrado con el esquema estándar o con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35).

Por lo menos, deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de Bormib.

Modificación de la dosis y reinicio de la terapia para mieloma múltiple y linfoma de células del manto recidivante.

La terapia con Bormib deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o grado 4, excluyendo una neuropatía, tal como se expone a continuación (ver PRECAUCIONES). Una vez que se han resuelto los síntomas de la toxicidad se puede reiniciar el tratamiento con Bormib con una reducción de la dosis del 25% (1,3 mg/ m²/dosis reducida a 1,0 mg/ m²/dosis; 1,0 mg/ m²/ dosis reducida a 0,7 mg/ m²/dosis).

Para las pautas de las modificaciones de la dosis para neuropatía periférica ver la sección *Tratamiento de la neuropatía periférica.*

Tratamiento de la neuropatía periférica.

Se puede considerar comenzar con Bormib en forma subcutánea para los pacientes con neuropatía periférica preexistente o en riesgo de padecerla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con Bormib sólo después de una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o empeorada durante la terapia con Bormib es posible que requieran una disminución en la dosis y/o un cronograma de dosis menos intensa.

Para las pautas de modificación de la dosis o del cronograma para pacientes que experimentan dolor neurótico y/o neuropatía periférica relacionados con Bormib ver la Tabla 1.

Tabla 1: Modificación de la dosis recomendada para una neuropatía motora o sensitiva periférica y/o dolor neuropático relacionado con Bormib

Severidad de los signos y síntomas	Modificación de la dosis y el régimen
------------------------------------	---------------------------------------

LORETTA N. DURANTE
Farmacéutica M.M. 13.291
Directora técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



Grado 1 (asintomático; parestesias y /o perdida de reflejos de tendones profundos sin dolor o perdida de funciones.	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o grado 2 (síntomas moderados, que limitan las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD**))	Reducir Bormib a 1.0 mg/m ²
Grado 2 con dolor o grado 3 (síntomas severos que limitan las AVD de autocuidado ***)	Suspender la terapia con Bormib hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que esta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de Bormib de 0.7 mg/m ² y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias con riesgo de vida intervención urgente indicada)	Discontinuar Bormib

Clasificación basada en Criterios de Terminología Común de NCI CTCAE v4.0.

** AVD instrumentales: se refiere a preparar comidas, hacer compras de alimentos o vestimenta, usar el teléfono, manejar dinero, etc.

*** AVD de autocuidado: se refiere a poder bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en la cama.

Dosis en pacientes con deterioro hepático.

Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deberían ser tratados con la dosis recomendada de Bormib. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con Bormib en una dosis reducida de 0,7 mg/m², por inyección durante el primer ciclo y se puede considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m² o una futura reducción de la dosis a 0,5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (ver Tabla 2).

Tabla 2: **Modificación recomendada de la dosis inicial para Bormib en pacientes con deterioro hepático**

	Nivel de Bilirrubina	Niveles de GOT (AST)	Modificación de la dosis inicial
Leve	≤ 1,0x VLN	> VLN	Ninguna
	> 1,0x-1,5x VLN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	> 1,5x-3x VLN	Cualquiera	Reducir Bormib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Considerar el escalonamiento de la dosis 1,0 mg/m ² en los siguientes ciclos en base a la tolerabilidad del paciente.
Severo	> 3x VLN	Cualquiera	

Abreviaturas:

GOT = glutamato-oxalacetato transaminasa.

AST = aspartato aminotransferasa; VLN = limite superior del rango normal.

Precauciones para la administración.

La cantidad de droga contenida en un vial (3,5 mg) puede exceder la dosis habitual requerida. Se debe tener precaución al calcular la dosis para evitar la sobredosis. [Ver Reconstitución/ preparación para administración intravenosa y subcutánea].

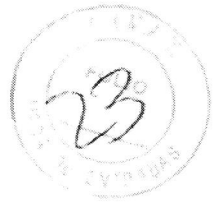
Cuando se administra en forma subcutánea, los lugares para la aplicación de la inyección (muslo o abdomen) se deben rotar. Se deben administrar las nuevas inyecciones, al menos, a una pulgada del sitio anterior y nunca en áreas donde el lugar tenga sensibilidad, moretones, eritemas o induraciones. Si ocurren reacciones locales en el lugar de la inyección después de la administración de Bormib en forma subcutánea, se puede administrar una solución de Bormib menos concentrada (1 mg/mL en lugar de 2,5 mg/mL) en forma subcutánea [ver Reconstitución/preparación para administración intravenosa y subcutánea y seguir las instrucciones de reconstitución para 1 mg/mL].

De manera alternativa, se debe considerar la vía intravenosa de administración (ver Reconstitución/preparación para administración intravenosa y subcutánea).

Milán Victoria

LORENA N. DURANTE
 Farmacóloga M.N. 3 291
 Directora técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



Bormib es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel. En ensayos clínicos de Bormib IV, se reportó irritación local de la piel en el 5% de los pacientes. Pero la extravasación de Bormib no se asoció con daños del tejido. En un ensayo clínico de Bormib 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 Bormib. Bormib es sólo para uso IV y subcutáneo. NO ADMINISTRAR Bormib INTRATECAL

Reconstitución/preparación para su administración IV y subcutánea.

Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse con solución salina normal (0,9%), cloruro de sodio inyectable. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

Se usan diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 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 administración IV (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 [ver Precauciones de administración]. Para cada vial de uso único de 3,5 mg de bortezomib reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9 % en base a la vía de administración (Tabla 3).

Tabla 3: Volúmenes de reconstitución y concentración final para la administración intravenosa y subcutánea.

Vía de Administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (Cloruro de sodio 0,9%)	Concentración final de Bortezomib (mg/ml)
Intravenosa	3,5 mmg	3,5 ml	1 mg/ml
Subcutánea	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

Después de determinar el área de superficie corporal del paciente (ASC) en metros cuadrados, usar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (mL) de Bormib reconstituido a ser administrado:

• **Administración IV [concentración de 1 mg/mL].**

$$\frac{\text{Dosis de Bormib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/mL}}$$

= Volumen total de Bormib (mL) a ser administrado

• **Administración subcutánea [concentración de 2,5 mg/mL].**

$$\frac{\text{Dosis de Bormib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/mL}}$$

= Volumen total de Bormib (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.

Terapia combinada.

Dosis en mieloma múltiple sin tratamiento previo.

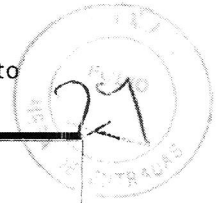
Bormib (bortezomib) inyectable se administra en combinación con melfalán oral y prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 4. En Ciclos 1-4, Bormib se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 29 y 32). En los Ciclos 5-9, Bormib se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir al menos 72 horas entre las dosis consecutivas de Bormib.

Tabla 4: Régimen de dosis recomendado para Bormib cuando se usa en combinación con melfalán y prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratada previamente.

Miliana Patricia Juárez
Apéndice

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M. N. 13,291
Directora Técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



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

BORMIB una vez por semana (Ciclos 5-9)						
Semana	1	2	3	4	5	6
Vc (1.3 mg/m ²)	Día --- 1 ---	Día 8	Periodo de descanso	Día 22	Día 29	Periodo de descanso
m (9 mg/m ²) p(60 mg/m ²)	Día Día Día Día 1 2 3 4	-- ---	Periodo de descanso			Periodo de descanso

Vc = BORMIB; m = melfalán, p=prednisona

Recomendaciones para el manejo de dosis para la terapia combinada.

Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra Bormib en combinación con melfalán y prednisona.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia con Bormib en combinación con melfalán y prednisona:

- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9/L$ y el RAN (recuento absoluto de neutrófilos) debe ser $\geq 1,0 \times 10^9/L$.
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a grado 1 o valor basal.

Tabla 5: **Modificaciones de la dosis durante ciclos de terapia combinada con Bormib, melfalán y prednisona.**

Toxicidad	Modificación de la dosis o demora
Toxicidad hematológica durante un ciclo: • Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
• Si el recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ o ANC $\leq 0.75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de BORMIB (distinto al Día 1)	La dosis de BORMIB se debe demorar

[Handwritten signature]

LORENA DURANTE
Farmacóloga
Directora técnica



• Si se demoran varias dosis de BORMIB en un ciclo (≥ 3 dosis durante una administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante una administración semanal) La dosis de BORMIB se debe reducir en un nivel de 1 dosis (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2)

Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3 La terapia con BORMIB se debe mantener hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, BORMIB se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2). Para el dolor neuropático relacionado con BORMIB y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar BORMIB como se describe en la Tabla 1.

Para información adicional concerniente al melfalán y prednisona, ver la información de prescripción del fabricante

CONTRAINDICACIONES:

Bormib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bortezomib, boro o manitol.

ADVERTENCIAS:

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

Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental de Bortezomib. Bormib es sólo para uso IV y subcutáneo. NO ADMINISTRAR Bormib INTRATECAL

Embarazo

Las mujeres con potencial fértil deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bormib. 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^2) en la rata y 0.05 mg/kg (0.6 mg/m^2) 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^2 sobre la base del área de superficie corporal. Las conejas preñadas a las que se administró una dosis de 0.05 mg/kg (0.6 mg/m^2) de bortezomib durante la organogénesis experimentaron una significativa pérdida post-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^2 sobre la base del área de superficie 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 Bormib 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:

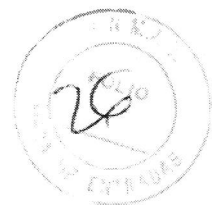
En general, el perfil de seguridad de los pacientes tratados con Bortezomib en monoterapia fue similar a la observada en pacientes tratados con Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona.

Neuropatía periférica.

El tratamiento con Bortezomib produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica. Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento (incluyendo \geq grado 3) durante el tratamiento con Bortezomib. Deberá

Miriam Patricia...

LORENZO DURANTE
 Farmacéutica M.N. 13.291
 Directora técnica
 IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En el ensayo de mieloma múltiple recidivante Fase 3 que compara Bortezomib subcutáneo vs. IV la incidencia de eventos de neuropatía periférica grado ≥ 2 fue del 24% para subcutáneo y del 41 % para IV. La neuropatía periférica grado ≥ 3 ocurrió en el 6 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16 % en el grupo de tratamiento IV. Se puede considerar comenzar con Bortezomib en forma subcutánea en los pacientes con neuropatía periférica preexistente o con un elevado riesgo de padecerla.

En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de Bormib (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Luego de los ajustes de la dosis, la mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica \geq grado 2 en el estudio de mieloma múltiple fase 3. 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 estudios de mieloma múltiple fase 2 (ver REACCIONES ADVERSAS). 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 2 y 3 de mieloma múltiple, la incidencia de hipotensión ortostática/postural fue alrededor del 11 al 12% de pacientes. Estos casos se observan durante todo el tratamiento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralcorticoides y/o simpaticomiméticos.

Trastornos cardíacos.

Se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ha sido reportado. Pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente. En los estudios fase 3 de mieloma múltiple, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco emergente del tratamiento fue del 15% y del 13% en los grupos tratados con Bormib y dexametasona, respectivamente. La incidencia de eventos de insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, edema pulmonar) fue similar en los grupos tratados con Bortezomib y con dexametasona, 5% y 4%, respectivamente. *Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.*

Desórdenes pulmonares.

Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en pacientes que recibieron Bortezomib. Algunos de estos eventos han sido fatales. Una proporción más alta de estos eventos han sido reportados 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 altas dosis de citarabina (2 g/m² por día) a través de la infusión continua con daunorubicina y Bormib para el tratamiento a la leucemia mieloide aguda recidivante murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia. Por esto, este específico régimen de administración concomitante con altas dosis de citarabina (2 g/m² por día) a través de la infusión continua de 24 horas no es recomendado.

Ha habido informes de hipertensión pulmonar asociada con la administración de Bortezomib en ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar significativa.

En el caso de síntomas cardiopulmonares nuevos o empeorados, se debe conducir una rápida evaluación diagnóstica integral.

Análisis de laboratorio.

Se deben controlar con frecuencia los recuentos sanguíneos completos a lo largo del tratamiento con Bormib.

Miriam Patricia
Asesor
[Handwritten signature]

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS).

Ha habido informes de RPLS en pacientes que reciben Bortezomib. El RPLS es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentar convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. La toma de imágenes del cerebro, preferentemente RMN (Resonancia Magnética Nuclear), se usa para confirmar el diagnóstico. En pacientes que desarrollan RPLS, se debe discontinuar el uso de Bormib. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con Bortezomib en pacientes que previamente experimentan RPLS.

Eventos adversos gastrointestinales.

El tratamiento con Bortezomib puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (ver REACCIONES ADVERSAS) y a veces se requiere el uso de antieméticos y antidiarreicos. Puede ocurrir íleo. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos.

Trombocitopenia/neutropenia.

Bortezomib está asociado con trombocitopenia y neutropenia. Las plaquetas se encontraron más bajas el día 11 de cada ciclo del tratamiento con Bortezomib y, por lo general, se recuperaron hasta el valor basal para el próximo ciclo. El patrón cíclico de la disminución y recuperación del recuento de plaquetas se mantuvo constante durante los 8 ciclos de la dosificación de dos veces por semana y no hubo evidencia de trombocitopenia o neutropenia acumulativa. El nadir del recuento de plaquetas medio medido fue aproximadamente 40% de la admisión. La severidad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la Tabla 6.

En el estudio fase 3 de mieloma múltiple, la incidencia de eventos hemorrágicos significativos (≥ grado 3) fue similar tanto en el grupo tratado con Bortezomib (4%) como en el grupo tratado con dexametasona (5%). Se deben controlar los recuentos de plaquetas antes de cada dosis de Bortezomib.

La terapia con Bormib se debe suspender cuando el recuento de plaquetas sea <25.000/μL y se debe reiniciar con una dosis reducida (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS). Ha habido informes de hemorragia intra-cerebral y gastrointestinal asociada con Bortezomib. Se pueden considerar las transfusiones. La incidencia de neutropenia febril fue de < 1 %.

Tabla 6: Severidad de la trombocitopenia en relación al recuento de plaquetas previo al tratamiento en el estudio fase 3 de mieloma múltiple.

Recuento de plaquetas previo al tratamiento*	Cantidad de Pacientes (N=331)**	Cantidad (%) de Pacientes con Recuento de Plaquetas < 10.000/μL	Cantidad (%) de Pacientes con Recuento de Plaquetas 10.000-25.000/ μL
≥75.000/μL	309	8 (3%)	36 (12%)
≥50.000/μL-<75.000/μL	14	2 (14%)	11 (79%)
≥ 10.000/μL-<50.000/μL	7	1 (14%)	5 (71%)

* Se requirió para la elegibilidad del estudio un recuento basal de plaquetas de 50.000/μL

** Se perdió la información de 1 paciente en la admisión.

Síndrome de lisis tumoral.

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

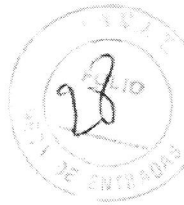
Eventos adversos hepáticos.

Se han reportado raros casos de insuficiencia hepática aguda en pacientes que reciben

Miriam Patricia Juárez
 [Firma]

LORENA N. DURANTE
 Farmacéutica N.º 13.291
 Directora Técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



múltiples medicaciones concomitantes y con serias condiciones médicas subyacentes. Otros eventos hepáticos reportados incluyeron el aumento asintomático de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y hepatitis. Tales cambios fueron reversibles después de la discontinuación de Bortezomib. La información sobre la re-administración de Bortezomib a estos pacientes es limitada

Pacientes con deterioro hepático.

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

Hallazgos de toxicidad en animales.

Toxicidad cardiovascular.

Estudios en monos mostraron que la administración de dosis de aproximadamente el doble la dosis clínica recomendada, produjo elevaciones del pulso cardíaco, seguido por una hipotensión progresiva profunda, bradicardia y muerte de 12-14 horas después de la dosis. La dosis de $\geq 1,2 \text{ mg/m}^2$ indujo cambios proporcionales a la dosis en los parámetros cardíacos. El bortezomib ha demostrado que se distribuye a la mayoría de los tejidos en el cuerpo, incluyendo el miocardio. En un estudio de toxicidad de dosis repetida en el mono, también se observó hemorragia de miocardio, inflamación y necrosis.

Administración crónica.

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

Además, se observaron hemorragia multifocal y necrosis en el cerebro, ojo y corazón.

Interacciones medicamentosas.

Los estudios in vitro y ex vivo en animales indican que el bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas (CYP) del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. En base a la contribución limitada (7%) de CYP2D6 al metabolismo de bortezomib, no se espera que el fenotipo del metabolizador débil CYP2D6 afecte la disposición general de bortezomib.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, en la farmacocinética de Bortezomib mostró un aumento medio del AUC de bortezomib del 35%, en base a datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados estrictamente cuando se les administra bortezomib en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir).

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, en la farmacocinética de Bortezomib no mostró un efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib, en base a datos de 17 pacientes.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto de la rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, en la farmacocinética de Bortezomib, mostró una reducción media del AUC del 45% en base a datos de 6 pacientes. El uso concomitante de Bortezomib con potentes inductores de CYP3A4 no es recomendado, dado que la eficacia puede reducirse. Ejemplos de inductores de CYP3A4 son: rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital e hipérico (Hierba de San Juan). En el mismo estudio de interacción droga-droga se evaluó el efecto de dexametasona, un débil inductor de CYP3A4. No hubo efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib en base a datos de 7 pacientes.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto de melfalán-prednisona sobre Bortezomib mostró un aumento del 17% en el AUC medio de bortezomib en base a datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

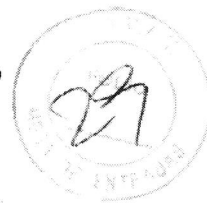
Durante los ensayos clínicos se informaron hipoglucemia y también hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes en tratamiento con agentes antidiabéticos orales que reciben el tratamiento con Bormib pueden requerir un cuidadoso control de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.

Interacciones de pruebas de laboratorio con drogas.

Se desconocen.

Miliam Patricia Apóstola Méroz

LORENA DURAN
Farmacóloga # 13.293
Directora Técnica



Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No se han realizado con bortezomib estudios sobre carcinogenicidad.

Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo in vitro de aberración cromosómica, utilizando células ováricas de hámster chino. El bortezomib no resultó genotóxico cuando se analizó en el ensayo de mutagenicidad in vitro (Test de Ames) y en el ensayo in vivo de micronúcleo en ratones.

No se han realizado estudios de la fertilidad con bortezomib, pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad de una duración de 6 meses, en la rata se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de $\geq 0,3 \text{ mg/m}^2$ (un cuarto de la dosis clínica recomendada).

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

Uso en poblaciones específicas.

Embarazo (ver ADVERTENCIAS).

Lactancia.

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

Uso en pacientes pediátricos.

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

Uso en pacientes geriátricos.

De los 669 pacientes reclutados en el estudio de mieloma múltiple recidivante, 245 (37%) tenía 65 años de edad o más: 125 (38%) estaban en el grupo tratado con Bortezomib y 120 (36%) en el grupo tratado con dexametasona. El tiempo promedio hasta la progresión y la duración promedio de la respuesta para los pacientes ≥ 65 años fue más prolongado con 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 ≥ 65 años de edad experimentaron respuesta (RC+RP) vs. el 18% (n=21) en el grupo tratado con dexametasona.

La incidencia de los eventos de grado 3 o 4 informados ocurrieron en un 64%, 78% y 75% en pacientes ≤ 50 años de edad, entre 51 y 64 años de edad y > 65 años de edad, respectivamente.

No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre los pacientes de ≥ 65 años de edad y pacientes más jóvenes que recibieron Bortezomib, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Pacientes con deterioro renal.

La farmacocinética de Bortezomib no está influenciada por el grado de deterioro renal. Por lo tanto, los ajustes de dosis de Bormib no son necesarios para los pacientes con insuficiencia renal. Como la diálisis puede reducir las concentraciones de Bormib, la droga debe ser administrada después del procedimiento de diálisis. Para información concerniente a la dosis de melfalan en pacientes con deterioro renal ver la información de prescripción del elaborador.

Pacientes con deterioro hepático.

La exposición de bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

La dosis inicial debe reducirse en dichos pacientes. (Ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, PRECAUCIONES Y FARMACOCINÉTICA).

Pacientes con diabetes.

Durante los ensayos clínicos, se informó hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes bajo agentes antidiabéticos orales que reciben tratamiento con Bormib pueden requerir un control minucioso de sus niveles de glucemia y el ajuste de la dosis de su medicamento antidiabético.

REACCIONES ADVERSAS

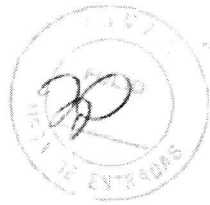
Resumen de un ensayo clínico en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente.

La Tabla 7 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado

Miriam Patricia Álvarez
Aprobada

LORENA N. DURANTE
Farmacóloga INEQUI N. 13.291
Directora Técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



previamente que recibieron Bortezomib (1,3 mg/m²) en combinación con melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) en un estudio randomizado prospectivo. El perfil de seguridad de Bortezomib en combinación con melfalán/prednisona es consistente con los perfiles de seguridad conocidos tanto para Bortezomib como melfalán/ prednisona.

Tabla 7: Eventos adversos más comúnmente informados (≥10% en el grupo tratado con Bortezomib, melfalán y prednisona) con intensidad grados 3 y 4 en el estudio de mieloma múltiple sin tratamiento previo.

.....	Bortezomib Melfalán y Prednisona (N=340)			Melfalán y Prednisona (N=337)		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4
Clase de Sistema/ Organo						
MedDRA						
Término Preferido						

Trastornos de la

Sangre y el Sistema Linfático

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)

.....	Bortezomib Melfalán y Prednisona (N=340)			Melfalán y Prednisona (N=337)		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4
Clase de Sistema/ Organo						
MedDRA						
Término Preferido						

Trastornos Gastrointestinales

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

María Patricia Juárez

LÓPEZ DURANTE
Farmacéutica S.A. N. 13.291
Directora Técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



Dolor Abdominal Superior	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
Dispepsia	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0

Trastornos del Sistema Nervioso

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

Trastornos Generales y del Sitio de Administración

Pirexia	99 (29)	8 (2)	2 (1)	94 (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

Clase de Sistema/ Órgano	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4
MedDRA						
Término Preferido						

Infecciones e Infestaciones

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 (13)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0

Trastornos Musculo esqueléticos y del Tejido Conectivo

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)

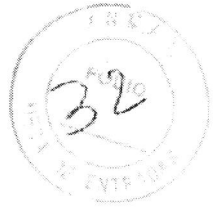
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición

Anorexia	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (19)	0
----------	---------	-------	--------	---------	--------	---

Miriam Patricia Durante
 Apellido

LORENA M. DURANTE
 Farmacéutica N. 113.291
 Dirección Técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



Hipocalcemia	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
--------------	---------	--------	-------	--------	-------	-------

Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo

Rash	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Prurito	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0

Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino

Tos	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
Disnea	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)

Trastornos Psiquiátricos

Insomnio	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
----------	---------	--------	---	---------	---	---

Trastornos Vasculares

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 Bormib vs. Dexametasona.

Los datos de seguridad descriptos a continuación y los provistos en la Tabla 8 reflejan la exposición ya sea a Bortezomib (n=331) o a dexametasona (n=332) en un estudio de pacientes con mieloma múltiple. Se administró Bortezomib por vía intravenosa a dosis de 1,3 mg/m² dos veces a la 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 11 ciclos (9 meses) con una duración media de 6 ciclos (4,1 meses). Para la inclusión en el 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 ser tan altos como 1,5 veces el límite superior normal. La frecuencia general de eventos adversos fue similar en hombres y en mujeres, y en pacientes < 65 y ≥65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran caucásicos.

Entre los 331 pacientes tratados con Bortezomib los eventos más comúnmente informados, por lo general, fueron condiciones asténicas (61%), diarrea y náuseas (57% cada una), constipación (42%), neuropatía periférica NEC (36%), vómitos, pirexia, trombocitopenia y trastornos psiquiátricos (35% cada uno), anorexia y disminución del apetito (34%), parestesia y disestesia (27%), anemia y dolor de cabeza (26% cada uno) y tos (21%). Los eventos adversos más comúnmente informados entre los 332 pacientes en el grupo tratado con dexametasona fueron trastornos psiquiátricos (49%), condiciones asténicas (45%), insomnio (27%), anemia (22%) y diarrea e infecciones pulmonares/ respiratorias del tracto inferior (21% cada una). El catorce por ciento (14%) de los pacientes en el grupo tratado con Bortezomib experimentó un evento adverso grado 4; las toxicidades más comunes fueron trombocitopenia (4%), neutropenia (2%) e hipercalcemia (2%). El 16% de los pacientes tratados con dexametasona experimentó un evento adverso grado 4; la toxicidad más común fue hiperglucemia (2%).

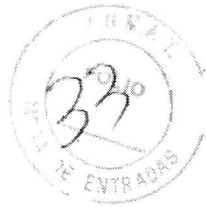
Eventos Adversos Serios (SAEs) y eventos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en el estudio de mieloma múltiple recidivante.

Los eventos adversos serios se definen como cualquier evento, independientemente de la causalidad, que ocasione la muerte, tenga riesgo de vida, requiera hospitalización o prolongue una hospitalización actual, cause discapacidad significativa, o se considere que constituye un evento médico importante. Un total de 144 pacientes (44%) del grupo de tratamiento con Bortezomib experimentó un SAE durante el estudio, tal como sucedió con los 144 pacientes (43%) del grupo de pacientes tratados con dexametasona. Los SAEs más comúnmente informados 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 los SAEs más comúnmente informados fueron neumonía (7%), pirexia (4%) e hiperglucemia (3%).

Un total de 145 pacientes, incluyendo 84 (25%) de 331 pacientes en el grupo de tratamiento

Miriam Patricia Alvarez

LORENZO DURANTE
 Farmacéutico M. N. 113.291
 Dirección Técnica



con Bortezomib y 61 (18%) de 332 pacientes en el grupo de tratamiento con dexametasona, discontinuó el tratamiento a causa de eventos adversos evaluados por el investigador como relacionados con la droga. Entre los 331 pacientes tratados Bortezomib, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue la neuropatía periférica (8%). Entre los 332 pacientes del grupo tratado con dexametasona, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue el trastorno psicótico e hiperglucemia (2% cada uno).

Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con Bortezomib en el estudio fase 3: 1 caso de cada uno de los siguientes: shock cardiogénico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco. Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con la dexametasona: 2 casos de sepsis, 1 caso de meningitis bacteriana y 1 caso de muerte súbita en el hogar.

Eventos adversos más comúnmente informados en el estudio de mieloma múltiple recidivante Bortezomib vs. Dexametasona.

En la Tabla 8 se observan los eventos adversos más comunes del estudio de mieloma múltiple recidivante. Se incluyeron todos los eventos adversos con incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con Bortezomib.

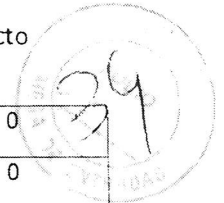
Tabla 8: Eventos adversos más comúnmente informados ($\geq 10\%$ en el grupo tratado con Bortezomib) con intensidad grado 3 y 4 en el estudio randomizado fase 3 (n=663).

	Grupo de tratamiento					
	Bortezomib (n=331)			Dexametasona (n=332)		
	n (%)			[n (%)]		
	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4
Evento adverso	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
Neuropatía periférica	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)	35 (5)	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)

Milena Paschoa
 Apod.

LORENA M. DURANTE
 Farmacéutica N.º 13.291
 Dirección Técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



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 (14)	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 (17)	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 (15)	1 (<1)	0
Rigores	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Edema en miembros inferiores	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

*La neuropatía periférica incluye todos los términos según la neuropatía periférica NEC (neuropatía periférica inespecífica, neuropatía periférica agravada, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica y neuropatía inespecífica).

Experiencia de seguridad del estudio de extensión abierto fase 2 en mieloma múltiple recidivante.

En el estudio de extensión abierto fase 2 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 tratados con Bortezomib en el estudio previo de Bortezomib.

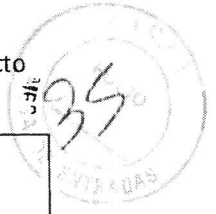
Experiencia de seguridad de estudio abierto fase 3 de Bortezomib subcutáneo vs. IV en mieloma múltiple recidivante.

Se evaluó la seguridad y eficacia de Bortezomib administrado en forma subcutánea en un estudio fase 3 con la dosis recomendada de 1,3 mg/m². Fue un estudio randomizado, comparativo de Bortezomib subcutáneo vs. IV en 222 pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los datos de seguridad descriptos a continuación en la Tabla 9 reflejan la exposición ya sea de Bortezomib subcutáneo (n=147) o Bortezomib IV (n=74).

Tabla 9: **Eventos adversos más comúnmente informados (≥ 10 %), con intensidad grado 3 y ≥ 4 en el estudio de mieloma múltiple recidivante (n=221) de Bormib subcutáneo vs. IV.**

Miriam Patricia Jarama

LORENA N. D'IRANTE
 Farmacéutica 13.291
 Directora Técnica



Subcutáneo (n=147) ^a			IV (n=74) ^a			
Sistema/Órgano	Total	Toxicidad	n (%)	Total	Toxicidad	n (%)
MedDRA	n (%)	Grado	≥4	n (%)	Grado	≥4
Término Preferido		3			3	

Trastornos de la

Sangre y el Sistema Linfático

Anemia	53 (3)	14 (10)	4 (3)	26 (35)	6 (8)	0
Neutropenia	45 (29)	22 (15)	4 (3)	20 (27)	10 (14)	3 (4)
Trombocitopenia	52 (35)	12 (8)	7 (5)	27 (36)	8 (11)	6 (8)
Leucopenia	29 (20)	9 (6)	0	16 (22)	4 (5)	1(1)

Trastornos Gastrointestinales

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)
Nauseas	27 (10)	0	0	14 (19)	0	0
Vómitos	17 (12)	3 (2)	0	12 (16)	0	1 (1)

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de la administración

Astenia	23 (16)	3 (2)	0	14 (19)	4 (5)	0
Fatiga	17 (12)	3 (2)	0	15 (10)	3 (4)	0
Pirexia	28 (19)	0	0	12 (16)	0	0

Infecciones e infestaciones

Herpes Zoster	16 (11)	2 (1)	0	7 (9)	1 (1)	0
---------------	---------	-------	---	-------	-------	---

Investigaciones

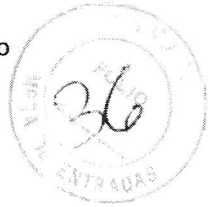
Disminución del peso	22 (15)	0	0	2 (3)	1 (1)	0
----------------------	---------	---	---	-------	-------	---

Trastornos DEL Metabolismo y de la Nutrición

Disminución del apetito	14 (10)	0	0	7 (9)	0	0
-------------------------	---------	---	---	-------	---	---

Minora Patricia Suarez Apol...

LORENA N. DURANTE
Farmacóloga I.I.N. 13.291
Dirección Técnica



Trastornos Musculo esquelético y del tejido conectivo

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

Trastornos del Sistema Nervioso

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 ^b	56 (38)	8 (5)	1 (1)	39 (53)	11 (15)	1 (1)

Trastornos psiquiátricos

Insomnio	18 (12)	0	0	8 (11)	0	0
----------	---------	---	---	--------	---	---

Trastornos Respiratorios, torácicos y del mediastino

Disnea	11 (7)	2 (1)	0	9 (12)	2 (3)	0
--------	--------	-------	---	--------	-------	---

Trastornos Vasculares

Hipertensión	14 (10)	3 (2)	0	3 (4)	0	0
--------------	---------	-------	---	-------	---	---

^a Población de seguridad: 147 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso, que recibieron, al menos una dosis de la medicación de estudio

^b Representa término de nivel elevado del MedDRA.

En general, los datos de seguridad fueron similares para los grupos de tratamiento subcutáneo e IV. Las diferencias se observaron en los porcentajes de algunos eventos adversos grado ≥ 3 . Las diferencias de $\geq 5\%$ se informaron en neuralgia (3 % subcutáneo vs. 9 % IV), neuropatía periférica (6 % subcutáneo vs. 16 % IV) y trombocitopenia (14 % subcutáneo vs. 19 % IV).

Se informó una reacción local en el 6 % de los pacientes en el grupo subcutáneo como un evento adverso, mayormente enrojecimiento. Solo 2 pacientes (1 %) informaron tener reacciones adversas, 1 caso de prurito y 1 caso de enrojecimiento. Las reacciones locales condujeron a la reducción de la concentración de la inyección en un paciente y la discontinuación de la droga en otro paciente. Los eventos de reacción local se resolvieron en una media de 6 días.

Las reducciones de la dosis ocurrieron debido a eventos adversos relacionados con la droga en el 31 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 43 % de los pacientes tratados en forma intravenosa. Los eventos adversos más comunes que llevaron a una reducción de la dosis incluyeron neuropatía sensorial periférica (17 % en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 31 % en el grupo de tratamiento IV); y neuralgia (11 % en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 19 % en el grupo de tratamiento IV).

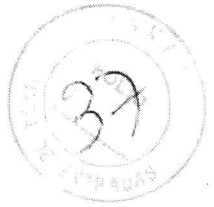
Eventos Adversos Serios (EAS) y eventos que llevan a la discontinuación del tratamiento en el estudio de mieloma múltiple recidivante de Bortezomib subcutáneo vs. IV.

La incidencia de eventos adversos serios fue similar para el grupo de tratamiento subcutáneo (36 %) y el grupo de tratamiento IV (35 %). Los EAS más comúnmente informados en el grupo

Miriam Patricia Juárez

LORENA MADURANTE
Farmacóloga M. N. 13.291
Directora Técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



de tratamiento subcutáneo fueron neumonía (6 %) y pirexia (3 %). En el grupo de tratamiento IV, los EAS más comúnmente informados 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 de estudio debido a un evento adverso relacionado con la droga en comparación con 17 pacientes (23 %) en el grupo de tratamiento intravenoso. periférica agravada) (39%), trombocitopenia y disminución del apetito (incluyendo anorexia) (36% cada uno), pirexia (34%), vómitos (33%) y anemia (29%). El 20% de los pacientes experimentaron al menos 1 episodio de toxicidad \geq grado 4, más comúnmente trombocitopenia (5%) y neutropenia (3%).

Eventos Adversos Serios (SAEs) y eventos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en el resumen integrado de seguridad.

Un total del 50% de los pacientes experimentaron SAEs durante los estudios. Los SAEs más comúnmente informados incluyeron neumonía (7%), pirexia (6%), diarrea (5%), vómitos (4%) y náuseas, deshidratación, disnea y trombocitopenia (3% cada uno). Los eventos adversos que el investigador consideró relacionados con la droga y que condujeron a la discontinuación ocurrieron en el 22% de los pacientes. Las razones para la discontinuación.

Entre los 147 pacientes tratados en forma subcutánea, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que llevó a la discontinuación fue la neuropatía sensorial periférica (5 %) y la neuralgia (5 %). Entre los 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso, los eventos relacionados con la droga más comúnmente informados que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron neuropatía sensorial periférica (9 %) y neuralgia (9 %).

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

Resumen integrado de seguridad (mieloma múltiple y linfoma de células del manto).

Los datos de seguridad de los estudios fase 2 y 3 de 1,3 mg/m² dosis de Bortezomib dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días en 1163 pacientes con mieloma múltiple (n=1008) y linfoma de células del manto (N=155) se integraron y tabularon. Este análisis no incluye datos del Estudio Abierto Fase 3 de Bortezomib subcutáneo vs. IV en mieloma múltiple recidivante. En estos estudios, el perfil de seguridad de Bortezomib fue similar en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto.

En el análisis integrado, los eventos adversos más comúnmente informados fueron las condiciones asténicas (incluyendo fatiga, malestar y debilidad) (64%), náuseas (55%), diarrea (52%), constipación (41%), neuropatía periférica NEC (incluyendo neuropatía periférica sensorial y neuropatía 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 relacionada con la droga de estudio: incluyendo informes de paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, neumonía y sepsis.

Eventos adversos más comúnmente informados en el resumen integrado de seguridad.

Los eventos adversos más comunes se muestran en la Tabla 10. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron en \geq 10 %. En ausencia de un grupo comparador randomizado, generalmente no es posible distinguir entre los eventos adversos que son causados por la droga y los que reflejan la enfermedad subyacente del paciente. Por favor, vea el análisis de las reacciones adversas específicas que se encuentra a continuación.

Tabla 10: Eventos adversos más comúnmente informados (\geq 10% total) en el análisis integrado de mieloma múltiple y linfoma de células del manto (n = 1163).

Todos los Pacientes (N = 1163)	Mieloma Múltiple (N = 1008)	Linfoma de Células del manto
-----------------------------------	--------------------------------	------------------------------

Mónica Ferrás
 10/04/2018
 13:29

10/04/2018
 FERRÁS MÓNICA N. 13.291
 Directora técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT

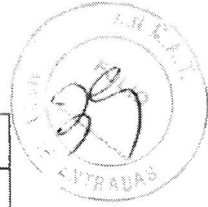


				(N = 155)		
Eventos Adversos	Todos los Eventos	≥ Grado 3	Todos los Eventos	≥ Grado 3	Todos los Eventos	≥ Grado 3
Condiciones asténicas	740 (64)	189 (16)	628 (62)	160 (16)	112 (72)	29 (19)
Náuseas	640 (55)	43 (4)	572 (57)	39 (4)	68 (44)	4 (3)
Diarrea	604 (52)	96 (8)	531 (53)	85 (8)	73 (47)	11 (7)
Constipación	481 (41)	26 (2)	404 (40)	22 (2)	77 (50)	4 (3)
Neuropatía periférica ^a	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)

Miriam Patricia Juárez

LONEJAN DURANTE
Farmacéutica S.A.
Inscripción Técnica 13.291

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



Artralgia	199 (17)	27 (2)	179 (18)	25 (2)	20 (13)	2 (1)
Neutropenia	195 (17)	143 (12)	185 (18)	137 (14)	10 (6)	6 (4)
Mareo (excluyendo 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 los eventos adversos seleccionados a partir de los estudios fase 2 y fase 3 de mieloma múltiple y de linfoma de células del manto fase 2.

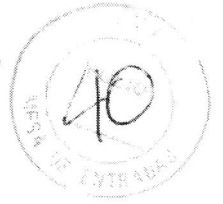
Eventos gastrointestinales.

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. Los eventos gastrointestinales grado 3 ocurrieron en 18% de los pacientes; los eventos grado 4 fueron del 1%. Los eventos gastrointestinales se consideraron serios en el 11% de los pacientes. El 5% de los pacientes discontinuaron debido a un evento gastrointestinal. Se informaron náuseas más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (57%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (44%) (Ver ADVERTENCIAS

Miriam Patricia Juárez
 Apéndice

LORENA VIDURANTE
 Farmacéutica M.M. 13.291
 Dirección técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



Y PRECAUCIONES

Trombocitopenia.

Entre los estudios, la trombocitopenia asociada con Bortezomib se caracterizó por una disminución en el recuento de plaquetas, durante el período de dosificación (días 1 a 11) y un regreso a los valores basales durante el período 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 grado 3 en el 24%, \geq grado 4 en 5%, y seria en el 3% de los pacientes y el evento produjo la discontinuación de Bortezomib en el 2% de los pacientes (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se informó trombocitopenia más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (38%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (21%). La incidencia de trombocitopenia \geq grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (32%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (11%). (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Neuropatía periférica.

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

En el estudio de mieloma múltiple recidivante, entre los 87 pacientes que experimentaron neuropatía periférica grado 2, el 51% había tenido una mejoría o se resolvió con un promedio de 3,5 meses desde la primera aparición.

Entre los pacientes con neuropatía periférica en los estudios de mieloma múltiple fase 2 que fue grado 2 y llevó a la discontinuación 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. (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Hipotensión.

La incidencia de la hipotensión (hipotensión postural, hipotensión ortostática e hipotensión NOS) fue del 13% en los pacientes tratados con Bortezomib. La hipotensión fue grado 1 o 2 en la mayoría de los pacientes, grado 3 en el 3% y \geq grado 4 en $<$ 1%. El 3% informó la hipotensión como un SAE y el 1% discontinuó debido a la hipotensión. La incidencia de la hipotensión fue similar en los pacientes con mieloma múltiple (12%) y en los que tenían linfoma de células del manto (15%). Además, el 2% de los pacientes experimentaron hipotensión y tuvieron un evento sincopal. Puede ser necesario el ajuste de las dosis de las medicaciones antihipertensivas en los pacientes que reciben Bormib (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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 período de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la neutropenia ocurrió en el 17% de los pacientes y fue grado 3 en el 9% de los pacientes y \geq grado 4 en el 3%.

Se informó la neutropenia como un evento serio en $<$ 1% de los pacientes y $<$ 1% de los pacientes discontinuaron debido a la neutropenia. La incidencia de neutropenia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (18%) en comparación con los pacientes con linfoma de células 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 células del manto (4%). (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

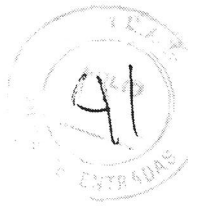
Condiciones asténicas (fatiga, malestar, debilidad).

Se informaron condiciones asténicas en el 64% de los pacientes. La astenia fue grado 3 para el 16% y \geq grado 4 en $<$ 1% de los pacientes. El 4% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la astenia. Se informaron condiciones asténicas en el 62% de los pacientes con mieloma múltiple y en el 72% de los pacientes con linfoma de células del manto.

Miriam Patricia Muñoz
Asesora

LORENA LOZANO
Farmacéutica
Diciembre 14, 2018
Directora Técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



Pirexia.

La pirexia (> 38°C) se informó como un evento adverso para el 34% de los pacientes. El evento fue grado 3 en el 3% y ≥ grado 4 en <1%. Se informó la pirexia como un evento adverso serio en el 6% de los pacientes y llevó a la discontinuación de Bortezomib en <1% de los pacientes. La incidencia de pirexia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (37%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (19%). La incidencia de pirexia ≥ grado 3 fue del 3 % en los pacientes con mieloma múltiple en comparación con el 1% de los pacientes con linfoma de células del manto.

Infección del virus herpes.

Los médicos deben considerar el uso de profilaxis antiviral en sujetos tratados con Bormib. En los estudios randomizados de mieloma múltiple no tratado previamente y recidivante, la reactivación de las infecciones del virus herpes zoster fue más frecuente en los sujetos tratados con Bortezomib (13%) que en los grupos de control (4-5%).

Se observó herpes simplex en 2-8% de los sujetos tratados con Bortezomib y en 1-5% en los grupos de control. En el estudio de mieloma múltiple no tratado previamente, la reactivación del virus herpes zoster en el grupo tratado con Bortezomib, melfalán y prednisona fue menos frecuente en sujetos que recibían terapia antiviral profiláctica (3%) que en sujetos que no recibieron terapia antiviral profiláctica (17%). En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos raros de meningoencefalitis por herpes y herpes oftálmico.

Eventos adversos serios adicionales a partir de estudios clínicos.

En los ensayos clínicos se han informado los siguientes SAEs clínicamente importantes que no se describen anteriormente en pacientes tratados con Bortezomib administrado como monoterapia o bien en combinación con otros quimioterapéuticos. Estos estudios se realizaron en pacientes con malignidades hematológicas y en tumores sólidos.

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: Coagulación intravascular diseminada, linfopenia, leucopenia.

Trastornos cardíacos: Angina de pecho, fibrilación auricular agravada, agitación atrial, 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: Ascitis, disfagia, impacto fecal, gastroenteritis, gastritis hemorrágica, hematemesis, duodenitis hemorrágica, ileo 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 sitio de la inyección, neuralgia, dolor en el sitio de la inyección, flebitis.

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

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad a la droga, hipersensibilidad mediada por el complejo inmunológico, angioedema, edema laríngeo.

Infecciones e infestaciones: Aspergilosis, bacteriemia, infección 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: Fractura de huesos, hematoma subdural, complicación relacionada con el catéter.

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

Trastornos del sistema nervioso: ataxia, coma, disartria, disautonomía, encefalopatía, parálisis craneal, convulsión *grand mal* (convulsión generalizada tónico-clónica), accidente cerebrovascular hemorrágico, disfunción motora, compresión del cordón espinal, paraplejía, ataque isquémico transitorio, parálisis, neuralgia post-herpética, síndrome reversible de leucoencefalopatía posterior.

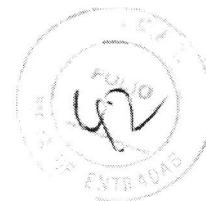
Trastornos psiquiátricos: Agitación, confusión, cambio del estado mental, trastorno psicótico, idea de suicidio. **Trastornos urinarios y renales:** Cálculos renales, hidronefrosis bilateral, espasmo de vejiga, hematuria, cistitis hemorrágica, incontinencia urinaria, retención urinaria, insuficiencia renal (aguda y crónica), glomerulonefritis proliferativa

Trastornos respiratorios: torácicos y mediastínicos: Síndrome de distress respiratorio agudo,

Millem Patricia Suarez
Apodada

LOPEZ M. DURANTE
Farmacéutico
No. 13.291
Directora técnica

IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT



enfermedad pulmonar infiltrativa aguda difusa, neumonía por aspiración, atelectasia, enfermedad obstructiva crónica y exacerbada de las vías aéreas, disfagia, disnea, disnea por ejercicio, epistaxis, hemoptisis, hipoxia, infiltración pulmonar, efusión pleural, neumonitis, distress respiratorio, hipertensión pulmonar.

Trastornos de la piel y tejidos sub-cutáneos: Urticaria, edema facial, rash (que puede ser prurítico), vasculitis leucocitoclástica.

Trastornos vasculares: Accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral, trombosis de vena profunda, embolia periférica, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.

SOBREDOSIFICACION:

No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib.

En los seres humanos, se han informado resultados fatales luego de la administración de más de dos veces la dosis terapéutica recomendada, que estaban asociadas con la aparición aguda de la hipotensión sintomática y trombocitopenia. En el caso de una sobredosis se deben controlar los signos vitales del paciente y proporcionar atención médica de respaldo adecuada.

Los estudios en monos y perros demostraron que las dosis intravenosas de bortezomib tan bajas como dos veces la dosis clínica recomendada sobre una base de mg/m² se asoció con aumentos en la frecuencia cardíaca, disminuciones en la contractilidad, hipotensión y muerte. En los estudios realizados en perros, un aumento leve en el intervalo QT corregido se observó con dosis que produjeron la muerte. En los monos, las dosis de 3,0 mg/m² y superiores (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión que comenzó una hora después de la administración y progresó hasta la muerte en 12 a 14 horas luego de la administración de la droga.

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

Estabilidad.

Los viales de Bormib sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase, si se conservan en el envase original al abrigo de la luz.

Bormib no contiene conservantes antimicrobianos. Cuando se reconstituye según indicaciones, Bormib se debe conservar a 25°C.

Bormib ya reconstituido deberá administrarse dentro de las ocho horas de su preparación. El material reconstituido puede conservarse en el vial original y/o la jeringa, previo a la administración.

El producto puede almacenarse por hasta ocho horas en una jeringa, sin embargo, el período de conservación total del material reconstituido no debe exceder las ocho horas cuando se expone a luz artificial.

PRESENTACION:

Bormib (bortezomib) inyectable se presenta en viales de 10 mL envasados individualmente en estuches, que contienen 3,5 mg de bortezomib en forma de un polvo o pasta blanca a blanquecina.

Cada estuche contiene 1 Vial de dosis única de 3,5 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Los viales sin abrir pueden conservarse a una temperatura ambiente entre 15° y 30°C

Mantener en su envase original al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57451

Laboratorios Aspen SA

Dirección: Remedios 3439/43-C.A.B. A

Director Técnico: Durante, Lorena, Farmacéutica

Elaborado en:

Milena Patricia Durante
Aspen SA

LORENA DURANTE
Farmacéutica
Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05323702-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Febrero de 2018

Referencia: 14987-17-3 pospecto bormib

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 24 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.01 08:24:48 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.01 08:24:49 -03'00'



Bormib
Bortezomib 3,5 mg
Polvo para solución inyectable

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es BORMIB y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar BORMIB
3. Cómo usar BORMIB
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BORMIB
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BORMIB y para qué se utiliza

BORMIB 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.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar BORMIB

No use BORMIB

- si es alérgico a bortezomib, al boro o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene ciertos problemas de pulmón o de corazón graves.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si presenta lo siguiente:

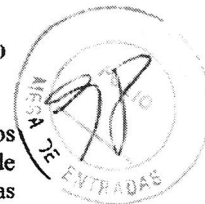
- número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos
- problemas de hemorragia y/o bajo número de plaquetas en sangre
- diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos
- antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento
- problemas de riñón
- problemas de hígado de moderados a graves
- entumecimiento, hormigueos 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 Bormib 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 se le administra rituximab conjuntamente con Bormib:

Miriam Patricia Juárez
Apoetada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica
IF-2018-05323-21-ANMAT
Dirección Técnica



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

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Infecciones, incluidas neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal
- Pérdida de apetito
- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio
- Náuseas o vómitos, Deshidratación
- Diarrea
- Úlceras en la boca
- Estreñimiento
- Dolor muscular, dolor óseo
- Pérdida del pelo y textura anormal del pelo
- Agotamiento, sensación de debilidad
- Fiebre
- Presión arterial baja, bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Presión arterial alta
- Disminución del funcionamiento de los riñones
- Dolor de cabeza
- Escalofríos
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Diferentes tipos de erupciones
- Rubor facial o rotura de capilares pequeños
- Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades
- Visión borrosa
- Infección de la capa más externa del ojo y de la superficie interna de los párpados (conjuntivitis)
- Hemorragias nasales
- Dificultad o problemas para dormir, sudores, ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo deprimido, desasosiego o agitación, cambios en su estado mental, desorientación

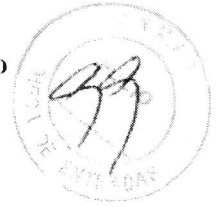
Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes)

- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Fallo de los riñones
- Inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones
- Problemas de coagulación sanguínea
- Circulación insuficiente
- Inflamación del revestimiento del corazón o fluido alrededor del corazón
- Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído, y celulitis
- Depositiones sanguinolentas o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina
- Trastornos cerebrovasculares
- Parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o cambios en, o disminución de la sensibilidad (tacto, oído, gusto, olfato), trastornos de la atención, temblores, sacudidas
- Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies y de la

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Directora Técnica

IF-2018-05323721-APN-DERM#ANMAT



mandíbula

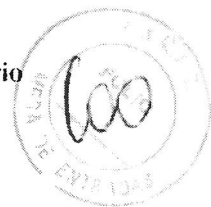
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son: dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante
- Hipo, trastornos del habla
- Aumento o disminución de la producción de orina (debido a una lesión renal), dolor al orinar o sangre/proteínas en la orina, retención de líquidos
- Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria
- Hipersensibilidad
- Pérdida de audición, sordera o zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Alteraciones hormonales que pueden afectar la absorción de la sal y del agua
- Hiperactividad de la glándula tiroides
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina
- Irritación o inflamación ocular, ojos demasiado húmedos, dolor de ojos, ojos secos, infecciones oculares, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo
- Hinchazón de ganglios linfáticos
- Rigidez de las articulaciones o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle
- Pérdida del pelo y textura anormal del pelo
- Reacciones alérgicas
- Enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección
- Dolor de boca
- Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, movimiento escaso del intestino (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos de sangre
- Infecciones cutáneas
- Infecciones por bacterias y virus
- Infección dental
- Inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares
- Dolor de los genitales, problemas para lograr una erección
- Aumento de peso
- Sed
- Hepatitis
- Trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección
- Reacciones y trastornos cutáneos (que pueden ser graves y poner en riesgo la vida), úlceras cutáneas
- Moretones, caídas y heridas
- Inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que pueden aparecer como pequeños puntos de color rojo o púrpura (normalmente en las piernas) hasta grandes manchas semejantes a hematomas bajo la piel o el tejido.
- Quistes benignos
- Un trastorno grave y reversible en el cerebro que incluye convulsiones, presión arterial alta, dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de la visión.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 pacientes)

- Problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho
- Rubor
- Decoloración de las venas
- Inflamación de los nervios espinales
- Problemas con los oídos, hemorragia del oído
- Hipoactividad de la glándula tiroidea
- Cambios o anomalías de la función intestinal
- Hemorragia cerebral
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

LORENA N. DURANTE
Farmacóloga APNDERM
IF-2018-05325721-APNDERM#ANMAT
Directora técnica



- puede causar dificultad para tragar, colapso
- Inflamación de los genitales
 - Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol
 - Demacración o pérdida de masa corporal
 - Aumento del apetito
 - Fístula
 - Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales)
 - Fractura
 - Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones
 - Hinchazón del hígado, hemorragia del hígado
 - Palidez de la piel
 - Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre
 - Reacción anormal a las transfusiones de sangre
 - Sensibilidad a la luz
 - Respiración acelerada
 - Uñas débiles o quebradizas

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido al final de este folleto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de BORMIB

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 y en el envase

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

La solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente después de la preparación. Si la solución reconstituida no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación tras la reconstitución y las condiciones antes del uso son responsabilidad del médico. Sin embargo, la solución reconstituida es estable durante 8 horas a 25°C conservada en el vial original y/o una jeringa, el tiempo total de conservación del medicamento reconstituido no debe superar las 8 horas antes de la administración.

Bormib es exclusivamente para un solo uso.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BORMIB

El principio activo es bortezomib. Cada vial contiene 3,5 miligramos de bortezomib, Manitol 35.00 mg.

Reconstitución para administración intravenosa:

Tras la reconstitución, 1 ml de la solución para inyección intravenosa contiene 1mg de bortezomib.

Reconstitución para administración subcutánea:

Tras la reconstitución, 1 ml de la solución para inyección subcutánea contiene 2,5mg de bortezomib.

Aspecto del producto y contenido del envase

Bormib polvo para solución inyectable es una pasta o polvo de color blanco o blanquecino.

Este folleto resume la información más importante de Bormib. Para mayor información y ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Miriam Patricia Juárez
ApoDERada

LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 16.291
Directora Técnica

IF-2018-05323721-APN-DERM#ANMAT

Prospecto: información para el usuario



“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”

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
Certificado N°: 57451

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Web: www.aspen-lab.com / farmacovigilancia@aspen-lab.com

Teléfonos: (011) 4637-6367 / 8850

Elaborado en:


Miriam Patricia Juárez
Apoderada


LORENA N. DURANTE
Farmacéutica M.N. 13.291
Dirección técnica

IF-2018-05323721-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-05323721-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 1 de Febrero de 2018

Referencia: 14987-17-3 inf paciente bormib

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.02.01 08:25:07 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.01 08:25:08 -03'00'