



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

Disposición

Número: DI-2018-3519-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Miércoles 11 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000174-15-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000174-15-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

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

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

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BORTENOVA y nombre/s genérico/s BORTEZOMIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION06.PDF / 0 - 15/03/2018 09:16:12, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 06/02/2018 11:54:24, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF / 0 - 24/01/2018 10:46:56, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 24/01/2018 10:46:56.

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

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

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 24/01/2018 10:46:56 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 24/01/2018 10:46:56 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF / 0 - 24/01/2018 10:46:56 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION04.PDF / 0 - 24/01/2018 10:46:56 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y

el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000174-15-8

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.04.11 16:44:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
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=CJIT
30715117564
Date: 2018.04.11 16:44:38 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BORTENOVA

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para solución Inyectable

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg

Manitol 35,0 mg

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.

1. ¿QUE ES BORTEZOMIB Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

2. ¿QUE NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A USAR BORTEZOMIB?

- Antes de comenzar el tratamiento con Bortezomib, asegúrese de informar a su médico acerca de los demás medicamentos que toma (incluso los medicamentos recetados, los medicamentos de venta sin receta médica, las vitaminas, los remedios a base de hierbas, etc.). No tome aspirinas ni productos que contengan aspirina a menos que su médico se lo permita específicamente.
- No se aplique ningún tipo de inmunización o vacunas sin la aprobación de su médico mientras reciba tratamiento con Bortezomib.
- Si está embarazada o cree que puede estarlo, comuníquelo a su médico antes de comenzar el tratamiento; Bortezomib es un fármaco clasificado en la categoría D (esto significa que si usted está embarazada puede significar un riesgo para el bebé). Las mujeres embarazadas o que quedan embarazadas durante el tratamiento deben ser informadas acerca del posible riesgo para el bebé.
- Tanto para hombres como para mujeres: Evite dejar embarazada a su pareja y en caso de ser mujer evite quedar embarazada mientras reciba Bortezomib. Se recomiendan los métodos anticonceptivos de barrera, como los preservativos. Consulte a su médico cuándo podrá dejar embarazada a su pareja o quedar embarazada sin riesgos para el bebé después del tratamiento
- No amamante mientras esté en tratamiento con Bortezomib, el medicamento puede estar presente en la leche materna y ser perjudicial para el bebe.

Uso de Bortezomib con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos. En particular, informe a su médico si está usando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:

- Ketoconazol, para tratar infecciones por hongos
- Ritonavir, para tratar la infección por el VIH
- Rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias y la tuberculosis
- Carbamazepina, Fenitoína o Fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), utilizada para la depresión u otras situaciones
- Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes

Comuníquese con su médico en un plazo no mayor de 24 horas si observa alguno de los siguientes síntomas:

- Náuseas (ganas de vomitar si interfieren con la capacidad de comer y no ceden con la medicación recetada).
- Vómitos (más de 4 ó 5 episodios en un periodo de 24 horas).
- Diarrea (materia fecal líquida) (de 4 a 6 episodios en un periodo de 24 horas).
- Estreñimiento (imposibilidad de liberar materia fecal) que no se alivia con el uso de laxantes.
- Hemorragias (sangrado) o hematomas inusuales (moretones que no se producen después de que haya recibido un golpe).

- Heces negras o alquitranadas (materia fecal negra), o presencia de sangre en las heces.
- Sangre en la orina.
- Fatiga extrema (imposibilidad de realizar las actividades de cuidado personal que comúnmente realiza).
- Síntomas nuevos o empeoramiento de los ya existentes de la neuropatía periférica (dolores o sensaciones raras como ardor o cosquillas en el cuerpo)
- Hinchazón, enrojecimiento y/o dolor sólo en una pierna o en un brazo.
- Inflamación de los pies o talones.
- Pérdida repentina de peso (bajar de peso rápidamente sin una dieta).
- Signos de infección tales como enrojecimiento (zonas que se ponen coloradas) o inflamación (hinchazón), dolor al tragar, tos con expectoración (moco de color amarillento a verde) o micción dolorosa (orinar con dolor).
- Si no puede comer o beber durante 24 horas o muestra signos de deshidratación (falta de agua en el cuerpo) como pueden ser: cansancio, sed, sequedad bucal (sentir la boca seca), orina oscura o mareos.

Bortezomib puede estar asociado con fatiga (cansancio), mareos, síncope (desmayo), hipotensión ortostática/ postural (sensación de desmayarse al levantarse de una silla o la cama/o estando parado), diplopía (ver doble) o bien visión borrosa. Por favor, tener cuidado al operar maquinarias, incluyendo los automóviles después del uso de Bortezomib.

Produce reacciones de fotosensibilidad (reacciones a la exposición de la luz solar o métodos como lámparas o camas solares). El paciente evitará exponerse a la luz solar (aun estando nublado) o a lámparas de rayos UVA (rayos ultravioleta con métodos como lámparas o camas solares).

Consejos prácticos sobre el cuidado personal cuando se recibe tratamiento con Bortezomib:

- Puede experimentar somnolencia (sensación de sueño) o mareos; evite conducir o realizar tareas que requieran estar alerta (bien despierto) hasta que conozca cuál es su respuesta al fármaco.
- Beba diariamente un mínimo de 1,5 a 3 litros de líquido, a menos que se le indique lo contrario.
- Bajo el tratamiento con Bortezomib usted puede correr mayor riesgo de sufrir una infección, de manera que debe mantener informado a su médico de inmediato si experimenta fiebre (aumento de la temperatura corporal mayor a 37° C) u otros signos de infección.
- Evite los deportes de contacto (golpes) y las actividades que puedan provocar lesiones en su cuerpo.
- Para reducir las náuseas tome medicamentos antieméticos (que evitan las náuseas y vómitos) de acuerdo con las instrucciones de su médico y coma con frecuencia porciones pequeñas de alimentos.

- Por lo general, se debe reducir al mínimo o evitar por completo el consumo de bebidas alcohólicas. Debe hablar sobre este tema con su médico.
- Descanse mucho.
- Mantenga una buena nutrición (coma alimentos sanos y naturales).
- Si experimenta síntomas o efectos secundarios, asegúrese de hablar de ellos con su médico, pues el médico puede recetarle medicamentos y/u ofrecerle otros consejos que sean eficaces para controlar este tipo de problemas.
- Prevenga la constipación, su médico puede recetarle un ablandador de la materia fecal (enema) para ayudarlo a prevenir el estreñimiento que pueda causarle este medicamento.
- Siga el régimen con medicamentos contra la diarrea que le recete su médico
- El Paracetamol o el Ibuprofeno, analgésicos utilizados comúnmente, pueden ayudar a aliviar las molestias causadas por la fiebre, los dolores de cabeza y los dolores generalizados. Sin embargo asegúrese de consultar a su Médico antes de tomar alguno de estos fármacos.
- Cuando use Talidomida, se debe prestar especial atención a la realización de pruebas de embarazo y a las medidas de prevención.

Embarazo y lactancia

Las mujeres en periodo fértil (posibilidad de quedar embarazadas) deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib.

Se deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo y evitar el amamantamiento durante el tratamiento con Bortezomib.

La Talidomida causa defectos de nacimiento y muerte del feto.

Conducción y uso de máquinas

Bortezomib puede causar cansancio, mareos, desmayos o visión borrosa. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si usted experimenta estos efectos secundarios; incluso si usted no los presenta, se aconseja no hacerlo.

Deshidratación/ Hipotensión

Después del uso de la terapia con Bortezomib, se puede experimentar vómitos y/o diarrea (materia fecal líquida).

Debe beber abundante cantidad de líquido. Si se presentan estos síntomas, consulte con su médico de forma inmediata sobre cómo manejar o controlar los mismos.

Si experimenta síntomas de mareos o desmayos, consulte también con su médico. Busque atención médica de inmediato si experimenta períodos de desmayos.

3. ¿CÓMO USAR BORTEZOMIB?

- En forma de inyección intravenosa (en la vena) o por vía subcutánea (debajo de la piel). Bortezomib no debe suministrarse por otra vía distinta a las mencionadas.
- La cantidad de Bortezomib que recibirá depende de muchos factores, como su altura y peso, el estado general de su salud y del tipo de cáncer o enfermedad que padece. Su médico determinará la dosis exacta para usted y las fechas para la administración del fármaco.

Si no ha recibido previamente ningún tratamiento para el mieloma múltiple y es candidato a recibir un trasplante de células precursoras de la sangre, recibirá el Bortezomib por vía intravenosa o subcutánea junto con los medicamentos Dexametasona, o Dexametasona y Talidomida, como tratamiento de inducción.

Cuando el Bortezomib se administra junto con Talidomida y Dexametasona, la duración de un ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas).

Dexametasona 40 mg se administra por vía oral los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib de 28 días y Talidomida se administra por vía oral una vez al día a dosis de 50 mg hasta el día 14 del primer ciclo y, si se tolera, la dosis de Talidomida se aumenta a 100 mg en los días 15-28 y desde el segundo ciclo y posteriores se puede aumentar aún más a 200 mg diarios. Puede recibir hasta 6 ciclos (24 semanas).

Si recibe más Bortezomib del que debe

No hay un antídoto (sustancia que ayuda a contrarrestar los efectos) específico conocido para la sobredosis con Bortezomib.

4. ¿CUALES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS?

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

Informe enseguida a su médico si observa alguno de los síntomas siguientes:

- Calambres musculares, debilidad muscular
- Confusión (no saber a dónde estoy o quien soy), pérdida o alteraciones de la visión, visión borrosa, convulsiones (temblores con pérdida del conocimiento), dolores de cabeza
- Dificultad para respirar, hinchazón de los pies o alteraciones del ritmo cardíaco (que se pueden manifestar como cansancio, sentir que el corazón late más fuerte, menor cantidad de latidos por minuto (60) o mayor cantidad de latidos por minuto (más de 100), presión arterial alta, cansancio, desmayo, insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, ataque al corazón, angina de pecho.
- Tos y dificultad respiratoria u opresión en el pecho

El tratamiento con Bortezomib puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas en sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Bortezomib de forma regular, para comprobar 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 (disminución de los glóbulos rojos), 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

5. PRESENTACIÓN

Envase con 1 frasco ampolla de 10 ml conteniendo 3,5 mg de Bortezomib en forma de polvo liofilizado.

6. CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.

Conservar en su envase original, en lugar seco y protegido de la luz.

Estabilidad

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

Bortezomib no contiene conservantes antimicrobianos.

El producto reconstituido debe ser conservado en área aséptica, en su envase original, a temperatura ambiente menor a 25°C hasta su utilización y deberá administrarse dentro de las 8hs.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"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°

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C

José Evaristo Uriburu 153 – Buenos Aires

Tel: 4953-7215 / 4237-0027

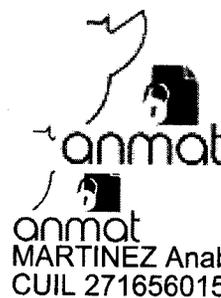
Dirección Técnica: Anabela Martínez, Farmacéutica

Elaboración:

Fecha de última revisión:



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

anmat
MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500

PROYECTO DE PROSPECTO
BORTENOVA
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Bortezomib	3,5 mg
Manitol	35,0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos.
Código ATC: L01XX32

INDICACIONES

Bortezomib en monoterapia, o en combinación con Doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con Dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Bortezomib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

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

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. 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 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 (AUC_{total}) fue equivalente para la administración subcutánea e intravenosa. La C_{max} después de la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue inferior que la intravenosa (223 ng/mL).

La relación media geométrica del AUC_{total} 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 del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano indican que el Bortezomib es principalmente metabolizado por oxidación mediante las enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2. El metabolismo de Bortezomib por las enzimas CYP 2D6 y 2C9 es menor.

La vía metabólica principal consiste en la desboronación para la formación de 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 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.

Citocromo P450: Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 microsomal hepático humano, con valores de $IC_{50} > 30 \mu M$ ($>11,5 \mu g/mL$). Bortezomib puede inhibir la actividad de 2C19 ($IC_{50} = 18 \mu M$, $6,9 \mu g/mL$) 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.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACION

La dosis inicial recomendada de Bortezomib es $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Bortezomib puede administrarse en forma intravenosa en una concentración de $1 \text{ mg}/\text{mL}$, o en forma subcutánea en una concentración de $2,5 \text{ mg}/\text{mL}$,

Cuando se administra en forma intravenosa, Bortezomib 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.

Bortezomib ES EXCLUSIVO PARA USO INTRAVENOSO O SUBCUTANEO. La administración intratecal ha resultado mortal.

Monoterapia

Dosis en mieloma múltiple y linfoma de células del manto recidivante

La dosis recomendada de Bortezomib es $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ /dosis administrada dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un periodo de descanso de 10 días (los días 12 a 21). Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, Bortezomib 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 periodo de descanso de 13 días (los días 23 al 35).

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

Modificación de la dosis y reinicio de la terapia para mieloma múltiple y fin toma de células del manto recidivante

La terapia con Bortezomib 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. Una vez que se han resuelto los síntomas de la toxicidad se puede reiniciar el tratamiento con Bortezomib con una reducción de la dosis del 25% ($1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ /dosis reducida a $1,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ /dosis; $1,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ /dosis reducida a $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$ /dosis).

Tratamiento de la neuropatía periférica

Se puede considerar comenzar con Bortezomib 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 Bortezomib solo después de una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o empeorada durante la terapia con Bortezomib 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 neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib ver la Tabla 1.

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

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la posología
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir Bortezomib a 1,0 miligramo/m ²
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de las AVD*** de autocuidado)	Interrumpir el tratamiento con Bortezomib hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bortezomib a dosis reducida de 0,7 miligramos/m ² una vez a la semana.
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente)	Suspender Bortezomib

*Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE).

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

*** *Cuidados personales de las Actividades de la Vida Diaria*: se refieren a asearse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en 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 Bortezomib. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con Bortezomib 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.

Tabla 2: Modificación recomendada de la dosis inicial para Bortezomib en pacientes con deterioro hepático.

	Nivel de bilirrubina	Niveles de GOT (AST)	Modificación de la dosis inicial
Leve	≤ 1,0 x VLN	> VLN	Ninguna
	> 1,0x-1.5x VLN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	> 1,5x-3x VLN	Cualquiera	Reducir Bortezomib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo.
Severo	> 3x VLN	Cualquiera	

			Considerar el escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m ² o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en base a la tolerabilidad del paciente.
--	--	--	--

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.

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 Bortezomib en forma subcutánea, se puede administrar una solución de Bortezomib menos concentrada (1 mg/mL en lugar de 2,5 mg/mL) en forma y seguir las instrucciones de reconstitución para 1 mg/mL. De manera alternativa, se debe considerar la vía intravenosa de administración.

Bortezomib es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel. En ensayos clínicos de Bortezomib IV, se reportó irritación local de la piel en el 5% de los pacientes. Pero la extravasación de Bortezomib no se asoció con daños del tejido. En un ensayo clínico de Bortezomib subcutáneo, se informó una reacción local en el 6% de los pacientes como un evento adverso, mayormente enrojecimiento.

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

Reconstitución/preparación para su administración intravenosa (IV) y subcutánea

Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse 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.

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:

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

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

- Administración IV [concentración de 1 mg/mg].

$$\text{Volumen total de Bortezomib (ml)} = \frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{Área de Superficie Corporal (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/ml}}$$
- Administración subcutánea [concentración de 2,5 mg/mL].

$$\text{Volumen total de Bortezomib (ml)} = \frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{Área de Superficie Corporal (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/ml}}$$

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.

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, Bortezomib se administra dos veces por semana (días 1,4, 8, 11, 22,29 y 32). En los Ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir al menos 72 horas entre las dosis consecutivas de Bortezomib.

Tabla 4: Régimen de dosis recomendado para Bortezomib cuando se usa en combinación con Melfalán y Prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratada previamente.

Bortezomib dos veces a la semana (ciclos 1-4)												
Semana	1				2		3	4		5	6	
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	Periodo de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Periodo de descanso
Melfalán (9 mg/m ²) Prednisona (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Periodo de descanso	--	--	--	--	Periodo de descanso
Bortezomib una vez a la semana (ciclos 5-9)												
Semana	1				2	3	4	5	6			
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	--	Día 8	Periodo de descanso	Día 22	Día 29	Periodo de descanso			
Melfalán (9 mg/m ²) Prednisona (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	Periodo de descanso	--	--	Periodo de descanso			

Recomendaciones para el manejo de dosis para la terapia combinada

Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra Bortezomib en combinación con Melfalán y Prednisona.

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia con Bortezomib 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 $1,0 \times 10^9/L$.
- 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 Bortezomib, Melfalán Prednisona.

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
<i>Toxicidad hematológica durante un ciclo</i> Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia.	Considerar una reducción de la dosis de Melfalán de un 25% en el siguiente ciclo.
Si en una dosis diaria de Bortezomib el recuento de plaquetas es $\leq 30 \times 10^9/l$ o RAN $\leq 0,75 \times 10^9/l$ (distinto al día 1).	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib.
Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Bortezomib (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o \geq dosis durante la administración semanal).	Se debe reducir la dosis de Bortezomib en nivel de dosis 1 (de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, o de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$)
<i>Grado \geq toxicidades no hematológicas</i>	Se debe interrumpir el tratamiento de Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o la situación inicial. Después, se puede iniciar de nuevo con Bortezomib con una reducción del nivel de dosis uno (de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ o de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $0,7 \text{ mg}/\text{m}^2$). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique Bortezomib.

Para información adicional concerniente al Melfalán y Prednisona, ver la información de prescripción del fabricante.

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

Tratamiento de combinación con Dexametasona: Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con Dexametasona y Talidomida

Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este periodo de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de Bortezomib.

Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2 (ver Tabla 6).

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban dos ciclos adicionales.

Tabla 6: Posología del tratamiento con Bortezomib en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyético

Bortezomib + Dexametasona	Ciclos 1 a 4				
	Semana	1	2	3	
	Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Día 1,4	Día 8, 11	Período de descanso	
Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-		
Bortezomib + Dexametasona + Talidomida	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Día 1,4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	Talidomida 50 mg	Diario	Diario	--	--
	Talidomida 100 mg ^a	--	--	Diario	Diario
	Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	--	--
	Ciclos 2 a 4 ^b				
	Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Día 1,4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	Talidomida 200 mg ^a	Diario	Diario	Diario	Diario
Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	--	--	

^a La dosis de Talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del Ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del Ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.

^b En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Bortezomib, boro o manitol.

ADVERTENCIAS

Bortezomib 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 Bortezomib.

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

Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el prospecto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Bortezomib. Cuando se administre Talidomida, se precisa una particular atención tanto a los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo.

Análisis de laboratorio

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

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 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 Bortezomib. 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. 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 mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos.

Deshidratación/hipotensión

Debido a que los pacientes que reciben terapia con Bortezomib pueden experimentar vómitos y/o diarrea, se debe advertir a los pacientes con respecto a medidas apropiadas para evitar la deshidratación.

Los pacientes deben instruirse para buscar consejo médico si experimentan síntomas de mareos, desvanecimientos o períodos de desmayos.

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 Bortezomib 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.

La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca.

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 Bortezomib para el tratamiento a la leucemia mieloide aguda recidivante murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia. Por esto, no es recomendado 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.

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 realizar una rápida evaluación diagnóstica integral.

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (SLPR)

Ha habido informes de SLPR en pacientes que reciben Bortezomib. El SLPR 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 RNM (Resonancia Nuclear Magnética), se usa para confirmar el diagnóstico. En pacientes que desarrollan SLPR, se debe discontinuar el uso de Bortezomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con Bortezomib en pacientes que previamente experimentan SLPR.

Eventos adversos gastrointestinales

El tratamiento con Bortezomib puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos y a veces se requiere el uso de antieméticos y antidiarreicos. 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 (\geq 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 Bortezomib se debe suspender cuando el recuento de plaquetas sea $<25.000/\mu\text{L}$ y se debe reiniciar con una dosis reducida. Ha habido informes de hemorragia intracerebral y gastrointestinal asociada con Bortezomib. Se pueden considerar las transfusiones. La incidencia de neutropenia febril fue de $<1\%$.

Tabla 7: 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 $< 10.000/\mu\text{L}$	Cantidad (%) de pacientes con de plaquetas 10.000-25.000/ μL
$\geq 75.000/\mu\text{L}$	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50.000/\mu\text{L}$ - $75.000/\mu\text{L}$	14	2 (14%)	11 (79%)
$10.000/\mu\text{L}$ - $<50.000/\mu\text{L}$	7	1 (14%)	5 (71%)

* Se requirió para la elegibilidad del estudio un recuento basal de plaquetas de $50.000/\mu\text{L}$.

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Eventos adversos hepáticos

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

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 Bortezomib pueden requerir un cuidadoso control de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han realizado estudios sobre carcinogenicidad con Bortezomib.

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 0,3 mg/m² (un cuarto de la dosis clínica recomendada).

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

Embarazo

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

Bortezomib no resultó teratogénico en estudios pre-clínicos sobre desarrollo de toxicidad en ratas ni en conejos con la dosis más alta probada [0,075 mg/kg (0,5 mg/m²) en la rata y 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²) en el conejo] cuando se lo administró durante la organogénesis. Estas dosificaciones son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m² 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/m²) 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/m² 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 Bortezomib durante el embarazo o bien, si la paciente quedara embarazada mientras se encuentra en tratamiento con esta droga, se deberá informar a la paciente acerca del daño potencial al feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratógenos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La Talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil. Consultar el prospecto de la Talidomida para mayor información.

Lactancia

Se debe advertir a las pacientes sobre la utilización de medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo y evitar el amamantamiento durante el tratamiento con Bortezomib.

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 Bortezomib en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que no amamenten mientras están siendo tratadas con Bortezomib.

Empleo en pediatría

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

Empleo en ancianos

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.

Empleo en insuficiencia renal

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

Para información concerniente a la dosis de Melfalán en pacientes con deterioro renal ver la información de prescripción del elaborador.

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 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 C_{max} normalizadas por la dosis) fue comparable entre todos los grupos.

Empleo en insuficiencia hepática

La exposición de Bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado y severo. La dosis inicial debe reducirse en dichos pacientes.

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.

Empleo en 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 Bortezomib pueden requerir un control minucioso de sus niveles de glucemia y el ajuste de la dosis de su medicamento antidiabético.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con Bortezomib incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

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

La Tabla 8 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado 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.

Tabla 8: Eventos adversos más comúnmente informados (210% en el grupo tratado con Bortezomib, Melfalán y Prednisona) con intensidad grados 3 y 4 en el estudio de mieloma múltiple sin tratamiento previo

Sistema / órgano	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
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)
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
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)	64(19)	6(2)	2(1)
Fatiga	98 (29)	23 (7)	2(1)	86(26)	7 (2)	0
Astenia	73(21)	20(6)	1 (<1)	60(13)	9(3)	0
Edema periférico	68(20)	2(1)	0	34(10)	0	0
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 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos 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(d)
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(1)	0
Hipocalcemia	44(13)	19(6)	30)	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 Bortezomib vs. Dexametasona

Los datos de seguridad descriptos a continuación y 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 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 con 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 de Bortezomib vs. Dexametasona.

En la tabla 9 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 9: 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)

Evento adverso	Grupo de tratamiento					
	Bortezomib (n=331)			Dexametasona (n=332)		
	Todos los eventos	[n (%)]		Todos los eventos	[n (%)]	
	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4		Eventos Grado 3	Eventos Grado 4	
	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)	26(8)	3(<1)
Anorexia y disminución del apetito	112 (34)	9 (3)	0	31(9)	1 (<1)	0
Parestesia y disestesia	91(27)	6(2)	0	38(11)	1(d)	0
Anemia	87(26)	31(9)	2 (<1)	74(22)	32(10)	3 (<1)
Dolor de cabeza	85(26)	3 (<1)	0	43(13)	2 (<1)	0
Tos	70(21)	2(<1)	0	35(11)	1 (<1)	0
Disnea	65(20)	16(5)	1 (<1)	58(17)	9(3)	2 (<1)
Neutropenia	62(19)	40(12)	8(2)	5(2)	4(1)	0
Rash	61(18)	4(1)	0	20(6)	0	0
Insomnio	60(18)	1 (<1)	0	90(27)	5(2)	0
Dolor abdominal	53(16)	6(2)	0	12(4)	1 (<1)	0
Dolor de huesos	52(16)	12(14)	0	50(15)	9(3)	0
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
Rigidez	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 inespecífico, 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 evaluaron 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 10: Eventos adversos más comúnmente informados (2 10 %), con intensidad grado 3 y ≥ 4 en el estudio de mieloma múltiple recidivante (n=221) de Bortezomib subcutáneo vs. IV.

Sistema/órgano	Subcutáneo (n=147) ^a			IV (n=74) ^a		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 n (%)	≥ 4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 N(%)	≥ 4
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						
Anemia	53(36)	14 (10)	4(3)	26(35)	6(8)	0
Leucopenia	29 (20)	9(6)	0	16 (22)	4 (5)	1(1)
Neutropenia	42(29)	22(15)	4(3)	20(27)	10(14)	3(4)
Trombocitopenia	52 (35)	12 (8)	7 (5)	27 (36)	8 (11)	6 (8)
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)
Náuseas	27(18)	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(20)	3(4)	0
Pirexia	28(19)	0	0	12(16)	0	0
Infecciones e						
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
Trastornos musculoesqueléticos 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 ≥ 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 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.

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 v 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 periférica agravada) (39%), trombocitopenia y disminución del apetito (incluyendo anorexia) (36% cada uno), pirexia (34%), vómitos (33%) y anemia (29%). El veinte por ciento (20%) de los pacientes experimentaron al menos 1 episodio de toxicidad / grado 4, más comúnmente trombocitopenia (5%) y neutropenia (3%).

Eventos Adversos Serios (SAEs) v 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 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 11. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron en k 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 11: Eventos adversos más comúnmente informados ($\geq 10\%$ total) en el análisis integrado de mieloma múltiple y linfoma de células del manto n = 1163).

Eventos adverso	Todos los pacientes (n =1163)		Mieloma múltiple (n =1008)		Linfoma de Células del manto (n = 155)	
	Todos los eventos	\geq Grado 3	Todos los eventos	\geq Grado 3	Todos los eventos	\geq Grado 3
Condiciones asténicas	740 (64)	189 (16)	628(62)	160(16)	112 (72)	29(19)
Náuseas	640 (55)	43 (4)	572 (57)	39 (4)	68 (44)	4 (3)
Diarrea	604 (52)	96 (8)	531 (53)	85 (8)	73 (47)	11 (7)
Constipación	481 (41)	26 (2)	404(40)	22 (2)	77 (50)	4 (3)
Neuropatía periférica	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(d)	170 (17)	6(<1)	43(28)	4(3)
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(d)	111 (11)	6(d)	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

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 cinco por ciento (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%).

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%, ≥ grado 4 en 5%, y sería en el 3% de los pacientes y el evento produjo la discontinuación de Bortezomib en el 2% de los pacientes.

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%).

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 ocho por ciento (8%) de los pacientes discontinuó Bortezomib 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.

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 tres por ciento (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 sincopa. Puede ser necesario el ajuste de las dosis de las medicaciones antihipertensivas en los pacientes que reciben Bortezomib.

Neutropenia

El recuento de neutrófilos disminuyó durante el período de dosificación de Bortezomib (días 1 a 11) y regresó a los valores basales durante el 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%).

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 cuatro por ciento (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.

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 Bortezomib. 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, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha).

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

Trastornos visuales: Diplopia y visión borrosa, infección conjuntival, irritación ocular, neuropatía óptica, diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera).

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: eritema en el 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 distrés respiratorio agudo, 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, distrés 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.

Experiencia post-marketing

Las siguientes reacciones adversas a la droga han sido identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización mundial con Bortezomib. Debido a que estas reacciones se informan de modo voluntario de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la droga: bloqueo atrioventricular completo, taponamiento cardíaco, colitis isquémica, encefalopatía, disautonomía, sordera bilateral, coagulación intravascular diseminada, hepatitis, pancreatitis aguda, shock séptico, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), angioedema, enfermedad pulmonar

infiltrativa aguda difusa, síndrome leucoencefalopático posterior reversible, necrólisis tóxica epidérmica, dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet), meningoencefalitis de herpes, neuropatía óptica, ceguera y herpes oftálmico.

SOBREDOSIFICACIÓN

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/m^2 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 $3,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 y/o intoxicación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011)4654-664814658-7777.**

PRESENTACIÓN

Envase con 1 frasco ampolla de 10 ml conteniendo 3,5 mg de Bortezomib en forma de polvo liofilizado.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C .

Conservar en su envase original, en lugar seco y protegido de la luz.

Estabilidad

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

Bortezomib no contiene conservantes antimicrobianos.

El producto reconstituido debe ser conservado en área aséptica, en su envase original, a temperatura ambiente menor a 25°C hasta su utilización y deberá administrarse dentro de las 8 hs.

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

**MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN
Certificado N°**

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C

José Evaristo Uriburu 153 – Buenos Aires

Tel: 4953-7215 / 4237-0027

Dirección Técnica: Anabela Martínez, Farmacéutica

Elaboración:

Fecha de última revisión:



MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

[Handwritten signature and stamp]

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

BORTENOVA

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C



Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
Directorio

*firma
Digital*

anmat
anmat
MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE ROTULO
BORTENOVA
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para solución inyectable

Venta Bajo Receta Archivada
Lote

Industria Argentina
Vencimiento

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib	3,5 mg
Manitol	35,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

POSOLOGÍA

Ver prospecto adjunto

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.
Conservar en su envase original protegido de la luz.

PRESENTACION

Envase con 1 frasco ampolla de 10 ml conteniendo 3,5 mg de Bortezomib en forma de polvo liofilizado con frasco ampolla de solvente.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

INSTITUTO BIOLÓGICO ARGENTINO S.A.I.C

José Evaristo Uriburu 153 – Buenos Aires

Tel: 4953-7215 / 4237-0027

Dirección Técnica: Anabela Martínez, Farmacéutica

Elaboración:

Fecha de la última revisión:

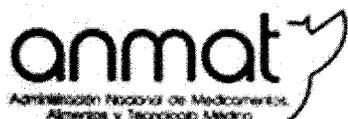


Instituto Biológico Argentino S.A.I.C.
Directorio

firma
Digital

anmat
anmat
MARTINEZ Anabela Marisa
CUIL 27165601500

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



Buenos Aires, 11 DE ABRIL DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 3519

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58695

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: INSTITUTO BIOLOGICO ARGENTINO SAIC

Nº de Legajo de la empresa: 6568

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BORTENOVA

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAT), CABA

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



porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
BORTEZOMIB 3,5 mg

Excipiente (s)
HIDROXIDO DE SODIO 10 % c.s.p. pH 6,6 - 7,8
ACIDO CLORHIDRICO 10 % c.s.p. pH 6,6 - 7,8
MANITOL 35 mg

Solventes: CLORURO DE SODIO - CLORURO DE SODIO 31.50 mg / AGUA PARA INYECTABLE 3.5 ml / AMPOLLA VIDRIO (I)

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

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

Contenido por envase primario: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ML CONTENIENDO 3,5 MG DE BORTEZOMIB.

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CON 1 FRASCO AMPOLLA DE 10 ML CONTENIENDO 3,5 MG DE BORTEZOMIB EN FORMA DE POLVO LIOFILIZADO CON FRASCO AMPOLLA DE SOLVENTE.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO, AL ABRIGO DE LA LUZ

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: DENTRO DE LAS OCHO HORAS DE SU PREPARACIÓN

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 15° C A 30° C A TEMPERATURA

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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

**AMBIENTE.**

Otras condiciones de conservación: RECONSTITUIDO DEBERÁ ADMINISTRARSE DENTRO DE LAS OCHO HORAS DE SU PREPARACIÓN.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Bortezomib en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. Bortezomib está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Bortezomib está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Bortezomib está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:****a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A	1303/16	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

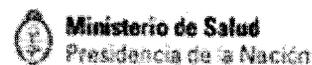
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-2000-000174-15-8



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

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