República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-5262-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Domingo 18 de Julio de 2021

Referencia: EX-2021-28666143- -APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-28666143- -APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LKM S.A. solicita la aprobación de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BOZOB / BORTEZOMIB; forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE – 3, 5mg; aprobada por Certificado Nº 57.744.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRÓNICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA´S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LKM .S.A propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BOZOB / BORTEZOMIB; forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE – 3, 5mg; el nuevo prospecto obrante en el documento IF-2021-45643240-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2021-45642628-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica el Certificado actualizado N° 59.408, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-28666143- -APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.07.18 23:45:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.07.18 23:46:09 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Bozob

Bortezomib 3,5 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Vía Intravenosa / Vía Subcutánea

Sírvase leer esta información antes de comenzar a tomar el medicamento, aún cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica

Fórmula cualitativa
Cada frasco ampolla contiene
Bortezomib 3,5 mg;
Excipiente: Manitol.

1) ¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto?

Cuando Bozob® (Bortezomib) se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el prospecto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Bozob® (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.

Administración intratecal

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
Dni: 22.158.683
Laboratorio LKM S.A.

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Bozob® (Bortezomib) se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea.

Bozob® (Bortezomib) no se debe administrar por vía intratecal.

2) ¿Qué es y para que se utiliza este producto?

Bozob® (Bortezomib) es un medicamento que contiene el principio activo Bortezomib un inhibidor del proteasoma. Los proteasomas juegan un papel importante en el funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer al interferir con su funcionamiento.

Bozob® (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

Bozob® (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

3) ¿Qué es lo que debo saber antes de tomar Bozob® (Bortezomib) y durante el tratamiento?

¿Quiénes no deben tomar Bozob® (Bortezomib)?

Aquellos pacientes que presenten:

Hipersensibilidad al principio activo, al Boro o a alguno de los excipientes del producto.

Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando Bozob® (Bortezomib) se administre en combinación con otros medicamentos, consultar el prospecto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar Bozob® (Bortezomib)?

Antes de tomar Bozob® (Bortezomib), dígale a su médico:

Si usted tiene problemas en hígado, riñón, corazón, pulmón.

Si usted tiene otro problema de salud.

Si usted tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.

Si usted está embarazada o planea quedar embarazada.

Si usted está amamantando.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 22.158.683
Laboratorio LKM S.A.

Informe a su médico si presenta lo siguiente:

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

Su médico le solicitará realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Bozob® (Bortezomib) para comprobar el recuento de las células de la sangre de forma regular.
Si tiene linfoma de células del manto y se le administra Rituximab conjuntamente con Bortezomib debe informar a su médico: si cree que tiene en la actualidad o ha tenido en el pasado hepatitis. En unos pocos casos, pacientes que han tenido hepatitis B pueden tener crisis repetidas de hepatitis. Si tiene antecedentes de infección por hepatitis B usted será controlado exhaustivamente por su médico para detectar si hay signos de hepatitis B activa.

Embarazo/ Lactancia.
No debe usar Bozob® (Bortezomib) si está embarazada a no ser que su médico lo considere necesario.
Tanto los hombres como las mujeres que usan Bozob® (Bortezomib) deben utilizar anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, queda embarazada, informe inmediatamente a su médico.
No debe dar el pecho mientras esté usando Bozob® (Bortezomib). Consulte a su médico cuándo es seguro reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.
La Talidomida causa defectos de nacimiento y muerte del feto. Cuando Bozob® (Bortezomib) se administre en combinación con Talidomida se debe seguir el programa de prevención del embarazo de la Talidomida (consultar el prospecto de la Talidomida).

¿Puedo tomar Bozob® (Bortezomib) con otros medicamentos?

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma. Ello incluye:

Medicamentos bajo receta

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
Dni: 22.158.683
Laboratorio LKM S.A.

Medicamentos de venta libre

Suplementos a base de hierbas

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos, suplementos vitamínicos o derivados de hierbas. 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 Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)
- Rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias
- Carbamazepina, Fenitoína o Fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), utilizada para la depresión u otras situaciones
- Antidiabéticos orales

4) ¿Cómo debo tomar Bozob® (Bortezomib)?

Tome Bozob® (Bortezomib) exactamente como se lo indicó el médico, a las horas del día que correspondan respetando la dosis y duración.

Bozob® (Bortezomib) puede ser administrado por vía intravenosa (directamente en una vena) o subcutánea (debajo de la piel, en el tejido subcutáneo).

Su médico indicará la forma en que usted recibirá la medicación. Su médico le indicará la dosis de Bozob® (Bortezomib) de acuerdo con su talla y su peso (superficie corporal).

La dosis de inicio habitual de Bozob® (Bortezomib) es de 1,3 mg/m^2 de superficie corporal dos veces a la semana. Su médico puede modificar la dosis y el número total de ciclos de tratamiento dependiendo de su respuesta al tratamiento, de la aparición de ciertos efectos adversos y de su situación de base (p. ej., problemas de hígado).

Para cualquiera de las indicaciones, se le administrará Bozob® (Bortezomib) por un profesional sanitario experto en el uso de este tipo de medicamentos, el cual disolverá el polvo de Bozob® (Bortezomib) con el solvente de disolución antes de la administración. La solución reconstituida se inyecta después en una vena o bajo la piel. La inyección en la vena es rápida, dura entre 3 y 5 segundos. La inyección bajo la piel se administra en los muslos o en el abdomen.

No cambie sus dosis como así tampoco suspenda la administración de Bozob® (Bortezomib) sin consultar primero con su médico.

¿Qué debo hacer en caso de sobredosis?

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
Laboratorio LKM S.A.

Este medicamento será administrado por un profesional de la salud, por lo que es improbable que reciba una cantidad excesiva. En el caso improbable de que se produzca una sobredosis, su médico controlará si presenta efectos adversos.
Si usa más de la dosis recetada de Bozob® (Bortezomib), consulte a su médico o al centro de intoxicaciones:

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247
o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
o Optativamente otros centros de intoxicaciones

5) ¿Cuáles son los efectos adversos que puede tener Bozob® (Bortezomib)?
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos (no deseados), 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 donde estoy o quien soy), pérdida o alteraciones de la visión, ceguera, 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 mas fuerte, menor cantidad de latidos por minuto (60) o mayor cantidad de latidos por minuto (más de 100) , presión arterial alta, cansancio, desmayo.
- Tos y dificultad respiratoria u opresión en el pecho.

El tratamiento con Bozob® (Bortezomib) puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre, por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Bortezomib para su control. Puede experimentar una reducción en el número de:

- plaquetas (células que evitan el sangrado), que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moretones), o de hemorragia (sangrado 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 (baja de los góbulos rojos), con sensación de cansancio y palidez.
- glóbulos blancos, que le puede hacer ser más propenso a infecciones o síntomas parecidos a los de la gripe.

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

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 13.978
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI Nº 18.683
Laboratorio LKM S.A.

- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio
- Reducción en el número de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos (ver arriba)
- Fiebre
- Sensación de malestar (náuseas) o vómito, pérdida de apetito
- Constipación con o sin hinchazón (puede ser grave)
- Diarrea: si aparece, es importante que beba más agua de lo habitual.
- Agotamiento (cansancio), sensación de debilidad
- Dolor muscular, dolor óseo

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

- Presión arterial baja, disminución repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Presión arterial alta
- Disminución del funcionamiento de los riñones
- Dolor de cabeza
- Sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento
- Escalofríos
- Infecciones, incluidas neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Dolor en el pecho o dificultad al respirar haciendo ejercicio
- Diferentes tipos de erupciones
- Picazón de piel, bultos en la piel o piel seca
- Rubor facial o rotura de capilares pequeños
- Enrojecimiento de la piel
- Deshidratación
- Ardor de estómago, hinchazón, eructos, flatulencia, dolor de estómago, hemorragias intestinales o estomacales
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Llagas en la boca o labio, boca seca, úlceras en la boca o dolor de garganta
- Pérdida de peso, pérdida del gusto
- Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades
- Visión borrosa
- Infección de la capa más externa del ojo y de la superficie interna de los párpados (conjuntivitis)
- Hemorragias nasales
- Dificultad o problemas para dormir, sudores, ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo deprimido, desasosiego o agitación, cambios en su estado mental, desorientación
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo

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

- Insuficiencia cardiaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardiaca
- Fallo de los riñones

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 13.978
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI nº 18.683
Laboratorio LKM S.A.

- Inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones
- Problemas de coagulación sanguínea
- Circulación insuficiente
- Inflamación del revestimiento del corazón o fluido alrededor del corazón
- Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído, y celulitis
- Deposiciones sanguinolentas o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina
- Trastornos cerebrovasculares
- Parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o cambios en, disminución de la sensibilidad (tacto, oído, gusto, olfato), trastornos de la atención, temblores, sacudidas
- Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies y de la mandíbula
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse
- Hipo, trastornos del habla
- Aumento o disminución de la producción de orina (debido a una lesión renal), dolor al orinar o sangre/proteínas en la orina, retención de líquidos
- Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria
- Hipersensibilidad
- Pérdida de audición, sordera o zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Alteraciones hormonales que pueden afectar a la absorción de la sal y del agua
- Hiperactividad de la glándula tiroides
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina
- Irritación o inflamación ocular, ojos demasiado húmedos, dolor de ojos, ojos secos, infecciones oculares, quiste en el párpado (chalazión), párpados enrojecidos e hinchados, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo
- Hinchazón de ganglios linfáticos
- Rigidez de las articulaciones o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle
- Pérdida del pelo y textura anormal del pelo
- Reacciones alérgicas
- Enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección
- Dolor de boca
- Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, movimiento escaso del intestino (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos de sangre
- Infecciones cutáneas
- Infecciones por bacterias y virus
- Infección dental
- Inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares
- Dolor de los genitales, problemas para lograr una erección
- Aumento de peso

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 13.978
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: Nº 18.683
Laboratorio LKM S.A.

- Sed
- Hepatitis
- Trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección
- Reacciones y trastornos cutáneos (que pueden ser graves y poner en riesgo la vida), úlceras cutáneas
- Moratones, caídas y heridas
- Inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que pueden aparecer como pequeños puntos de color rojo o púrpura (normalmente en las piernas) hasta grandes manchas semejantes a hematomas bajo la piel o el tejido.
- Quistes benignos
- Un trastorno grave y reversible en el cerebro que incluye convulsiones, presión arterial alta, dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de la visión.

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

- Problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho
- Rubor
- Decoloración de las venas
- Inflamación de los nervios espinales
- Problemas con los oídos, hemorragia del oído
- Hipoactividad de la glándula tiroidea
- Síndrome de Budd–Chiari (síntomas clínicos causados por la obstrucción de las venas hepáticas)
- Cambios o anomalías de la función intestinal
- Hemorragia cerebral
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos de las mamas
- Desgarro vaginal
- Inflamación de los genitales
- Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol
- Demacración o pérdida de masa corporal
- Aumento del apetito
- Fístula
- Derrame articular
- Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales)
- Fractura
- Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones
- Hinchazón del hígado, hemorragia del hígado
- Cáncer de riñón
- Enfermedad de la piel parecida a la psoriasis
- Cáncer de piel
- Palidez de la piel
- Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 13.978
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 24.158.683
Laboratorio LKM S.A.

sangre
- Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica)
- Reacción anormal a las transfusiones de sangre
- Pérdida parcial o total de la visión
- Pérdida de libido
- Babeo
- Ojos saltones
- Sensibilidad a la luz
- Respiración acelerada
- Dolor rectal
- Cálculos biliares
- Hernia
- Heridas
- Uñas débiles o quebradizas
- Depósitos anormales de proteínas en órganos vitales
- Coma
- Úlceras intestinales
- Fallo multiorgánico
- Muerte

Si se le administra Bozob® (Bortezomib) junto con otros medicamentos para el tratamiento de linfoma de células del manto los efectos adversos que puede experimentarse incluyen a continuación

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)
- Neumonía
- Pérdida de apetito
- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio
- Náuseas o vómitos
- Diarrea
- Úlceras en la boca
- Estreñimiento
- Dolor muscular, dolor óseo
- Pérdida del pelo y textura anormal del pelo
- Agotamiento, sensación de debilidad
- Fiebre

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Infección por virus Herpes
- Infecciones por bacterias y virus
- Infecciones respiratorias, bronquitis, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal
- Infecciones por hongos
- Hipersensibilidad (reacción alérgica)
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 13.979
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI Nº 18.683
Laboratorio LKM S.A.

insulina
- Retención de líquidos
- Dificultad o problemas para dormir
- Pérdida del conocimiento
- Alteración del nivel de conciencia, confusión
- Sensación de mareo
- Aumento del ritmo cardíaco, presión arterial alta, sudores
- Visión anormal, visión borrosa
- Insuficiencia cardiaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardiaca
- Presión arterial alta o baja
- Disminución repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Dificultad al respirar con el ejercicio
- Tos
- Hipo
- Zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Hemorragia de intestino o estómago
- Ardor o dolor de estómago, hinchazón
- Dificultad para tragar
- Infección o inflamación de estómago e intestino
- Llagas en la boca o labio, dolor de garganta
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Picazón de piel
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción
- Espasmos musculares
- Infección de las vías urinarias
- Dolor de las extremidades
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo
- Escalofríos
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección
- Sensación de malestar general
- Pérdida o aumento de peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)
- Hepatitis
- Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos del movimiento, parálisis, sacudidas
- Vértigo
- Pérdida de audición, sordera
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial,

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 24.158.683
Laboratorio LKM S.A.

difícil o detenerse.

- Coágulos de sangre en los pulmones
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Quiste en el párpado (chalazión), párpados enrojecidos e hinchados

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)
Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica)

Tome contacto con su médico de inmediato si desarrolla cualquier efecto adverso incluso si no figura en el listado anterior.

6) ¿Cómo debo conservar Bozob® (Bortezomib)?

Conservar desde 15°C hasta 30°C, al abrigo de la luz

Forma reconstituída

Tiempo de conservación: 8 horas a temperatura ambiente.

7) *Información adicional*

Bozob® (Bortezomib) puede causar cansancio, mareos, desmayos hipotensión ortostática/ postural, visión doble o bien o visión borrosa. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si usted experimenta estos efectos secundarios; incluso si usted no los presenta, debe todavía ser cuidadoso.

Este folleto resume la información más importante de Bozob® (Bortezomib), para mayor información y ante cualquier duda CONSULTE CON SU MÉDICO.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase esta dañado.

Ud. puede tomar Bozob® (Bortezomib) hasta el último día del mes indicado en el envase. No tome Bozob® (Bortezomib) luego de la fecha de vencimiento.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente por favor complete la ficha disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llame a ANMAT responde 0800-333-1234

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. Nº 13.979
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Gutierrero
Apoderado
DNI Nº 18.683
Laboratorio LKM S.A.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 57.744

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia.de Bs. As. Argentina

Fecha de la Última Revisión: *Diciembre, 2020*

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI nº 18.683
Laboratorio LKM S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-45642628-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Mayo de 2021

Referencia: Información paciente prod BOZOB EX-2021-28666143- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.21 10:06:01 -03:00

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.21 10:06:02 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Bozob®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyectable
Vía Intravenosa / Vía Subcutánea

Venta bajo receta archivada **Industria Argentina**

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 3,5 mg contiene:

Bortezomib	3,5	mg
Manitol	35	mg

ACCION TERAPEUTICA

Agente Antineoplásico.

Código ATC: L01XX32

INDICACIONES

|

Bozob® (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

Bozob® (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada a las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Bortezomib es muy selectivo para el proteosoma. En concentraciones de 10 micromolar (µM), no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1.500 veces superior a la que muestra por la siguiente enzima preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado *in vitro*, y se ha demostrado que Bortezomib se disocia del proteosoma con una vida media de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por Bortezomib es reversible.

La inhibición del proteosoma mediada por Bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B (NF-kB). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF-kB es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorogénesis, incluidos el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. En el mieloma, Bortezomib altera la capacidad de las células mielomastosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea.

Los experimentos realizados demuestran que Bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas y que las células cancerosas, son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. Bortezomib reduce el crecimiento tumoral *in vivo* en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple.

Datos *in vitro* y *ex-vivo* de modelos de animales tratados con Bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con Bortezomib.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2 a pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 ml/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de Bortezomib fueron 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1 mg/m^2 y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m^2.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 27.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m^2 en pacientes con mieloma múltiple la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUC_{last}) fue equivalente en las administraciones intravenosas y subcutáneas. La $C_{máx}$ tras la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La razón de la media geométrica del AUC_{last} fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% -122,80%.

Distribución

La media del volumen de distribución (Vd) de Bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de 1 mg/m^2 ó 1,3 mg/m^2 a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del Bortezomib de 0,01 a 1,0 mg/ml, la unión *in vitro* a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9%. La fracción de Bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

Metabolismo

Ensayos *in vitro* con microsomas de hígado humano e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano, indican que Bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19 y 1A2. La principal vía metabólica es la deboronación para formar dos metabolitos deboronados que posteriormente sufren hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos deboronados de Bortezomib son inactivos como inhibidores del proteosoma 26S.

Eliminación

La vida media de eliminación de Bortezomib en dosis múltiple osciló entre 40-193 horas. Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. La media del aclaramiento corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 litros/hora para las dosis de 1 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2, respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1 mg/m^2 y 1,3 mg/m^2, respectivamente.

Poblaciones especiales

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Edad

La farmacocinética de Bortezomib se caracterizó siguiendo la administración en bolo intravenoso dos veces a la semana de dosis de 1,3 mg/m^2 a 104 pacientes pediátricos (2-16 años de edad) con leucemia linfoblástica aguda (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA). Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de Bortezomib aumentaba a medida que el área de superficie corporal incrementaba. La media geométrica del aclaramiento (%CV) fue 7,79 (25%) l/h/m^2, el volumen de distribución en estado estacionario fue de 834 (39%) l/m^2, y la vida media de eliminación fue de 100 (44%) horas. Después de corregir el efecto del área de superficie corporal, otros datos demográficos como la edad, el peso corporal y el sexo no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre el aclaramiento de Bortezomib. El aclaramiento de Bortezomib con el área de superficial corporal ya normalizado en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluada en 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de Bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m^2.

Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modifica el AUC de Bortezomib normalizada por dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizada por dosis se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis de inicio más baja en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados.

Insuficiencia renal

Los parámetros farmacocinéticos se evaluaron en un estudio farmacocinético publicado en pacientes con varios grados de insuficiencia renal, los cuales se clasificaron según sus valores de aclaramiento de creatinina (Cl_{Cr}) como: Normal (ClCr≥60 ml/min/1,73m^2), Leve (Cl_{Cr}=40-59 ml/min/1,73m^2), Moderado (Cl_{Cr}=20-39 ml/min/1,73m^2), y Grave (Cl_{Cr}<20 ml/min/1,73m^2). En el estudio también se incluyó un grupo de pacientes en diálisis, los cuales fueron tratados después de la diálisis. A los pacientes se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m^2 de

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Bortezomib dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC y $C_{máx}$ dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos.

Datos preclínicos sobre seguridad

En la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* efectuada en células de ovario de hámster chino (OHC), Bortezomib presentó actividad clastógena (aberraciones estructurales de los cromosomas) en concentraciones de sólo 3,125 microgramos/mililitro (µg/ml), las más bajas valoradas. Bortezomib no resultó genotóxico en la prueba de mutagenicidad *in vitro* (prueba de Ames) ni en el estudio de micronúcleos del ratón *in vivo*.

Estudios de toxicidad desarrollados en ratas y conejos, demuestran letalidad embriofetal en dosis maternas tóxicas, pero sin toxicidad embriofetal directa con dosis inferiores a las tóxicas para la madre. No se han realizado estudios de fertilidad, pero en los estudios de toxicidad general se estudiaron los tejidos reproductivos. En el estudio de 6 meses sobre ratas, se observaron efectos degenerativos tanto en los testículos, como en los ovarios. Por lo tanto, es probable que Bortezomib tenga un efecto potencial en la fertilidad masculina o femenina. No se han llevado a cabo estudios de desarrollo peri y post-natal.

En los estudios de toxicidad generales con ciclos múltiples realizados en ratas y monos, los órganos más sensibles fueron el aparato digestivo, en el que se observaron vómitos, diarrea o ambos; los tejidos hematopoyético y linfático, con citopenias en sangre periférica, atrofia del tejido linfático e hipocelularidad hematopoyética de la médula ósea; neuropatía periférica (observada en monos, ratones y perros) de los axones nerviosos sensitivos; y cambios renales leves. Tras la interrupción del tratamiento, todos estos órganos diana presentaron recuperación parcial o total.

En base a los estudios en animales, el paso de Bortezomib a través de la barrera hematoencefálica parece ser limitada, y si la hubiera, la importancia en humanos es desconocida.

Estudios farmacológicos de seguridad cardiovascular en monos y perros, muestran que dosis intravenosas de aproximadamente dos a tres veces la dosis clínica recomendada en miligramos/m^2, se asocian con aumentos del ritmo cardiaco, disminuciones en contractibilidad, hipotensión y muerte. En los perros, la disminución de contractibilidad cardiaca y la hipotensión respondieron a la intervención aguda con agentes inotrópicos positivos o agentes hipertensores. Además, en estudios en perros, se observó un aumento leve en el intervalo QT corregido.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 27.758.683
Laboratorio LKM S.A.

POSOLOGIA/DOSIFICACIÓN. MODO DE ADMINISTRACIÓN

Recomendación general de dosis

El tratamiento con Bozob® (Bortezomib) se debe iniciar bajo la supervisión de un médico cualificado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo, Bozob® (Bortezomib) puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. Bozob® (Bortezomib) debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

La dosis inicial recomendada de Bozob® (Bortezomib) es 1,3 mg/m^2. Bozob® (Bortezomib) puede ser administrado por vía intravenosa en una concentración de 1mg/ml, o por vía subcutánea a una concentración de 2,5 mg/ml (ver Reconstitución/Preparación para Administración Intravenosa y Subcutánea).

Cuando se administra por vía intravenosa, se realiza mediante una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos.

Debido a que cada vía de administración conlleva una concentración distinta del producto reconstituido, se deberá prestar especial cuidado cuando se calcula el volumen a aplicar.

BOZOB® (BORTEZOMIB) ES EXCLUSIVO PARA USO INTRAVENOSO O SUBCUTÁNEO. La administración intratecal ha resultado mortal.

Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)

Monoterapia

Bozob® (Bortezomib) se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Bozob® (Bortezomib) después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con Bozob® (Bortezomib). Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bozob® (Bortezomib).

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

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

El tratamiento con Bozob® (Bortezomib) deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Bozob® (Bortezomib) con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m^2 deben reducirse a 1 mg/m^2; 1 mg/m^2 debe reducirse a 0,7 mg/m^2). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con Bozob® (Bortezomib), salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica

En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con Bozob® (Bortezomib) se adoptarán las medidas expuestas en la Tabla 1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente sólo podrán ser tratados con Bozob® (Bortezomib) tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Tabla 1. Modificaciones de la posología recomendadas* en caso de neuropatía relacionada con Bozob® (Bortezomib)

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
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir Bozob® (Bortezomib) a 1 mg/m^2 o modificar la pauta de tratamiento con Bozob® (Bortezomib) a 1,3 mg/m^2 una vez a la semana
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD ***)	Interrumpir el tratamiento con Bozob® (Bortezomib) hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bozob® (Bortezomib) a dosis reducida de 0,7 mg/m^2 una vez a la semana.
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Suspender Bozob® (Bortezomib)

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

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

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

Tratamiento de combinación con Doxorubicina liposomal pegilada

Bozob® (Bortezomib) se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bozob® (Bortezomib). Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m^2 el día 4 del ciclo de tratamiento con Bozob® (Bortezomib) en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de Bozob® (Bortezomib). Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento. Para más información con respecto a Doxorubicina liposomal pegilada, ver el correspondiente prospecto del producto.

Combinación con Dexametasona

Bozob® (Bortezomib) se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bozob® (Bortezomib). Dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de Bozob® (Bortezomib). Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales. Para más información con respecto a Dexametasona, ver la correspondiente ficha técnica o resumen de las características del producto.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 27.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Ajustes de la dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión

Si desea información sobre los ajustes de la dosis de Bozob® (Bortezomib) en tratamiento combinado, siga las instrucciones para la modificación de la dosis que se describen en el apartado anterior sobre la monoterapia.

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

Tratamiento de combinación con Melfalán y Prednisona

Bozob® (Bortezomib) se administra por vía intravenosa o subcutánea en combinación con Melfalán y Prednisona oral como se muestra en la **Tabla 2**. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, Bozob® (Bortezomib) se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, Bozob® (Bortezomib) se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bozob® (Bortezomib). Melfalán y Prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de Bozob® (Bortezomib). Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

Tabla 2. Posología recomendada para Bozob® (Bortezomib) en combinación con Melfalán y Prednisona

Bozob® (Bortezomib) dos veces a la semana (ciclos 1-4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bozob® (Bortezomib) (1,3 mg/m^2)	Día 1	----	----	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	----	----	Período de descanso	----	----	----	----	Período de descanso
Bozob® (Bortezomib) una vez a la semana (ciclos 5-9)												
Bozob® (Bortezomib) (1,3 mg/m^2)	Día 1	----	----	-----	Día 8		Período de descanso	Día 22		Día 29		Período de descanso
M (9 mg/m^2) P (60 mg/m^2)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	----		Período de descanso	-----				Período de descanso

Cinthia N. Papiccio Farmacéutica M.N. 14.178 Laboratorio LKM S.A. Co-Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio Co-Directora Técnica LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero Apoderado DNI 32.758.683 Laboratorio LKM S.A.

M=Melfalán, P=Prednisona

Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con Melfalán y Prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 70 x 10^9/l y el recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,0 x 10^9/l
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

Tabla 3. Modificaciones de la posología durante ciclos posteriores del tratamiento con Bozob® (Bortezomib) en combinación con Melfalán y Prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad hematológica durante un ciclo - Si en el ciclo anterior se observa neutropenia Grado 4 prolongada o trombocitopenia, o trombocitopenia con hemorragia	Considerar una reducción de la dosis de Melfalán de un 25% en el siguiente ciclo.
- Si en una dosis diaria de Bozob® (Bortezomib) el recuento de plaquetas es ≤ 30x10^9/l o recuento absoluto de neutrófilos ≤ 0,75x10^9/l (otro día diferente al día 1)	Se debe interrumpir el tratamiento con Bozob® (Bortezomib)
- Si en un ciclo se interrumpen varias dosis de Bozob® (Bortezomib) (≥ 3 dosis durante la administración de dos veces a la semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal)	Se debe reducir la dosis de Bozob® (Bortezomib) en nivel de dosis 1 (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2)
Grado ≥ 3 toxicidades no hematológicas	Se debe interrumpir el tratamiento de Bozob® (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 Bozob® (Bortezomib) con una reducción del nivel de dosis uno (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2). Para el dolor neuropático relacionado con Bozob® (Bortezomib) y/o la neuropatía periférica, mantenga y/o modifique la dosis de Bozob® (Bortezomib) como se explica en la **Tabla 1**.

Para más información con respecto a Melfalán y Prednisona, ver el correspondiente prospecto de estos medicamentos.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

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

Bozob® (Bortezomib) se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/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 21 días. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bozob® (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 Bozob® (Bortezomib). Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con Dexametasona y Talidomida

Bozob® (Bortezomib) se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/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 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bozob® (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 Bozob® (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 4**).

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

Tabla 4. Posología del tratamiento con Bozob® (Bortezomib) en combinación en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Bozob® (Bortezomib) + Dx	**Ciclos 1 a 4**			
	Semana	**1**	**2**	**3**

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

	Bozob® (Bortezomib) (1,3 mg/m^2)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	----	
Bozob® (Bortezomib) + Dx+T	**Ciclo 1**				
	Semana	**1**	**2**	**3**	**4**
	Bozob® (Bortezomib) (1,3 mg/m^2)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 50 mg	Diario	Diario	----	-----
	T 100 mg[a]	----	----	Diario	Diario
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	----	-----
	Ciclos 2 a 4[b]				
	Bozob® (Bortezomib) (1,3 mg/m^2)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	T 200 mg[a]	Diario	Diario	Diario	Diario
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-----	-----

Dx = Dexametasona; T = Talidomida
[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

Ajustes de la dosis en pacientes que sean candidatos a recibir un trasplante

Para los ajustes de dosis de Bozob® (Bortezomib) se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia. Además, cuando Bozob® (Bortezomib) se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos productos de acuerdo con las recomendaciones del prospecto.

Posología en pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que no han sido previamente tratados

Tratamiento de combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona (VcR-CAP)

Bozob® (Bortezomib) se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m^2 de área de superficie corporal dos veces por semana durante dos semanas en los días

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

1, 4, 8 y 11, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de Bozob® (Bortezomib), aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de Bozob® (Bortezomib). Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bozob® (Bortezomib).

Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de Bozob® (Bortezomib) de 3 semanas: Rituximab a dosis de 375 mg/m^2, Ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m^2 y Doxorubicina a dosis de 50 mg/m^2. Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m^2 en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de Bozob® (Bortezomib).

Ajustes de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000 células/µl y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser ≥ 1.500 células/µl
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 células/µl en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g/dl
- Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial.

El tratamiento con Bozob® (Bortezomib) se debe interrumpir ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica (excluyendo neuropatía) de Grado ≥ 3 relacionada con Bozob® (Bortezomib) o de toxicidad hematológica de Grado ≥ 3. Para ajustes de dosis, ver la **Tabla 5** a continuación. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración. Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia.

Tabla 5. Ajuste de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Toxicidad Hematológica	
Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/µl	El tratamiento con Bozob® (Bortezomib) se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un RAN ≥ 750 células/µl y recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/µl. Si, después de haber interrumpido Bozob® (Bortezomib) la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender Bozob® (Bortezomib). Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un RAN ≥ 750 células/µl y un recuento de plaquetas ≥25.000 células/µl, se puede iniciar de nuevo Bozob® (Bortezomib) con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2).
Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo) de Bozob® (Bortezomib) el recuento de plaquetas es < 25.000 células/µl o RAN < 750 células/µl	Se debe interrumpir el tratamiento con Bozob® (Bortezomib).
Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas con Bozob® (Bortezomib).	Se debe interrumpir el tratamiento con Bozob® (Bortezomib) hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo Bozob® (Bortezomib) con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0,7 mg/m^2). Para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica relacionado con Bozob® (Bortezomib) mantenga y/o modifique Bozob® (Bortezomib) como se explica en la **Tabla 1**.

Además, cuando Bozob® (Bortezomib) se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos de acuerdo con las recomendaciones del correspondiente prospecto del Producto.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto. No hay estudios sobre el uso de Bortezomib en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población. De acuerdo a bibliografía disponible, en un estudio en linfoma de células del manto en pacientes no tratados previamente, el 42,9% y el 10,4% de los pacientes expuestos a Bortezomib estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. En pacientes ≥ 75años, ambos regímenes, VcR-CAP así como R-CHOP, fueron menos tolerados.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con Bozob® (Bortezomib) con una dosis reducida de 0,7 mg/m^2 por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1 mg/m^2 o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m^2 en función de la tolerabilidad del paciente (Ver **Tabla 6**).

Tabla 6. Modificación de la dosis de inicio recomendada para Bozob® (Bortezomib) en pacientes con insuficiencia hepática

Grado de insuficiencia hepática*	Concentración de bilirrubina	Concentración de GOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	≤ 1,0 x LSN	> LSN	Ninguna
	> 1,0 x-1,5 x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5 x-3 x LSN	Cualquiera	Reducir Bozob® (Bortezomib) a 0,7 mg/m^2 en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1 mg/m^2 o reducir más la dosis a 0,5 mg/m^2 en los siguientes ciclos en
Grave	> 3 x LSN	Cualquiera	

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

			función de la tolerabilidad del paciente.

Abreviaturas: GOT=transaminasa glutámico oxaloacética sérica; AST=aspartato aminotransferasa; LSN=límite superior del rango normal.
* De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de Bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [Cl_{Cr}] > 20 ml/min/1,73m^2), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de Bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (Cl_{Cr} < 20ml/min/1,73m^2). Se debe administrar Bozob® (Bortezomib) después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bozob® (Bortezomib).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Bortezomib no ha sido establecida en niños menores de 18 años.

Precauciones para la administración

La cantidad de droga contenida en un vial (3,5 mg) puede exceder la dosis habitual requerida. Se debe tener precaución al calcular la dosis para evitar la sobredosis (*Ver* ***Reconstitución/ Preparación para Administración intravenosa y Subcutánea***)

Cuando se administra en un bolo intravenoso debe administrarse de 3-5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con 9 mg/mililitro (0,9%) de solución de cloruro sódico para inyectables. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bozob® (Bortezomib).

Cuando se administra en forma subcutánea, los lugares para la aplicación de la inyección (muslo o abdomen) se deben rotar. La solución se debe inyectar por vía subcutánea, en un ángulo de 45-90°. Se deben administrar las nuevas inyecciones al menos a 2,5 cm 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 Bozob® (Bortezomib) en forma subcutánea, se puede administrar una solución de Bozob® (Bortezomib)

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

menos concentrada (1 mg/ml en lugar de 2,5 mg/ml) en forma subcutánea (Ver ***Reconstitución/Preparación para Administración intravenosa y subcutánea*** y seguir las instrucciones de reconstitución para 1 mg/ml). De manera alternativa, se debe considerar la vía intravenosa de administración (Ver ***Reconstitución/Preparación para administración intravenosa y subcutánea***).

Bozob® (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. De acuerdo a bibliografía disponible, respecto de Bortezomib intravenoso, 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. Con el uso 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.

Bozob® (Bortezomib) es sólo para uso intravenoso y subcutáneo. **NO ADMINISTRAR BOZOB® (BORTEZOMIB) INTRATECAL.**

Reconstitución/ Preparación para su Administración Intravenosa o subcutánea

Deben utilizarse técnicas de asepsia apropiadas. Se debe reconstituir sólo con cloruro de sodio al 0,9%, USP. 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 Bozob® (Bortezomib) para la administración subcutánea (2,5 mg/ml) es mayor que la concentración reconstituida para administración intravenosa (1 mg/ml). **Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precauciones cuando se calcula el volumen a ser administrado.** (ver **Precauciones para la administración**).

Para cada frasco ampolla de uso único de 3,5 mg de Bozob® (Bortezomib) reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9% en base a la vía de administración (**Tabla 7**).

Tabla 7. Volumen de reconstitución y concentración final para la administración IV y SC

Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (0.9% Cloruro de sodio)	Concentración Final de Bortezomib (mg/ml)

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

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 (ASC) en metros cuadrados, usar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (ml) de Bozob® (Bortezomib) reconstituido a ser administrado:

Inyección intravenosa (1mg/ml):

$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{) x Superficie corporal (m}^2\text{)}}{1\ \text{mg/ml}} = \text{V de Bozob® a administrar (ml)}$$

Inyección subcutánea (2,.5mg/ml):

$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{) x Superficie corporal (m}^2\text{)}}{2{,}5\ \text{mg/ml}} = \text{V de Bozob® a administrar (ml)}$$

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, al Boro o a alguno de los excipientes del producto.
Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.
Cuando Bozob® (Bortezomib) se administre en combinación con otros medicamentos, consultar el prospecto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

ADVERTENCIAS

Cuando Bozob® (Bortezomib) se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el prospecto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Bozob® (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.

Administración intratecal

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Bozob® (Bortezomib) se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. **Bozob® (Bortezomib) no se debe administrar por vía intratecal.**

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

PRECAUCIONES

Precauciones generales

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con Bozob® (Bortezomib) se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). Según información disponible, con pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con Bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con Bortezomib en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona (VcR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial < 75.000/µl, el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento ≤ 25.000/µl durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/µl; en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/µl, sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de ≤ 25.000/µl durante el estudio.

En pacientes con LCM hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado ≥ 3 en el grupo de tratamiento con Bortezomib (VcR-CAP) comparado con el grupo no tratado con Bortezomib (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, y Prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo VcR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (VcR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; RCHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo VcR-CAP, el 22,5% de los pacientes

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. 14.578
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

recibieron trasfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes del grupo R-CHOP.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de Bozob® (Bortezomib). El tratamiento con Bozob® (Bortezomib) debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/µl o, en el caso del tratamiento en combinación con Melfalán y Prednisona, cuando el recuento de plaquetas es ≤ 30.000/µl. Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bozob® (Bortezomib). Se debe considerar la trasfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.

En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. Se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo VcR-CAP y al 61% de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster

Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bozob® (Bortezomib). En pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con Bortezomib+Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona (14 % versus 4% respectivamente). En pacientes con LCM la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo VcR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)

Cuando Rituximab se usa en combinación con Bozob® (Bortezomib) antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con Rituximab y Bozob® (Bortezomib). Se debe considerar la profilaxis antiviral. Consultar el prospecto de Rituximab para más información.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con Bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe remitir a los pacientes a un especialista en LMP y se deben iniciar las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con Bozob® (Bortezomib) si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica

El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.

Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.

De acuerdo a bibliografía disponible, en un estudio Fase III en el que se compara Bortezomib administrado por vía intravenosa frente a la vía subcutánea, la incidencia de acontecimientos de

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

neuropatía periférica de Grado ≥ 2 fue del 24% en el grupo de inyección subcutánea y del 41% en el grupo de inyección intravenosa (p=0,0124). Se observó neuropatía periférica de Grado ≥ 3 en el 6% de los pacientes del grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% en el grupo de tratamiento intravenoso (p=0,0264). La incidencia de neuropatía periférica de cualquier grado con Bortezomib administrado por vía intravenosa fue menor en los estudios históricos de Bortezomib administrado por vía intravenosa.

En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, la pauta o un cambio a la vía de administración subcutánea. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben Bozob® (Bortezomib) en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. Talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

Convulsiones

En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión

El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomib. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente Imágenes por Resonancia Magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Bozob® (Bortezomib).

Insuficiencia cardiaca

Durante el tratamiento con Bortezomib se ha comunicado un desarrollo agudo o exacerbación de insuficiencia cardiaca congestiva, y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardiaca deben someterse a vigilancia estrecha.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma

Ha habido casos aislados de prolongación del intervalo QT, aunque la causalidad no ha sido establecida.

Trastornos pulmonares

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en pacientes en tratamiento con Bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con Bozob® (Bortezomib).

En un ensayo clínico publicado, a dos pacientes (de entre dos) se les administró mediante perfusión continua dosis altas de Citarabina (2gramos/m^2 por día) con Daunorubicina y Bortezomib durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mielógena aguda, produciéndose la muerte en el curso del tratamiento debido a un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) temprano y el estudio fue cerrado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de Citarabina (2 gramos/m^2 por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Síndrome de lisis tumoral

Bozob® (Bortezomib) es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y células del LCM con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que presentan una elevada carga tumoral antes del tratamiento. Estos pacientes deben someterse a vigilancia estrecha, adoptando las precauciones oportunas.

Medicamentos concomitantes

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bozob® (Bortezomib) se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bozob® (Bortezomib) en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19.

Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

Se han notificado infrecuentemente potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, como reacciones del tipo enfermedad del suero, poliartritis con exantema y glomerulonefritis proliferativa. Si se producen reacciones graves, se debe interrumpir la terapia con Bozob® (Bortezomib).

Interacciones

Los estudios *in vitro* indican que Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450(CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de Bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.

Según información disponible, en un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto de Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), se observó un incremento medio de la AUC para Bortezomib del 35% (CI90% [1,032 a 1,772]) basado en datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre Bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.ej., Ketoconazol, Ritonavir).

En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa) de Omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19 basado en datos de 17 pacientes, se observó que no hubo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de Bortezomib.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa) de Rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de Bortezomib del 45% basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de Bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., Rifampicina, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital y Hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida.

En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), de Dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de Bortezomib basado en datos de 7 pacientes.

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de Melfalán-Prednisona sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), mostró un aumento medio de la AUC para Bortezomib del 17 % basado en datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con Bortezomib, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratógeno de Bortezomib.

En estudios no clínicos, Bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Los pacientes hombres y mujeres, con potencial de tener hijos, deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con Bortezomib

Embarazo

Bozob® (Bortezomib) no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con Bortezomib. Si se decide usar Bozob® (Bortezomib) durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos 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 a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la Talidomida. Los pacientes que reciban Bozob®

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Co- Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

(Bortezomib) en combinación con Talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la Talidomida. Consultar el prospecto de la Talidomida para información adicional.

Lactancia

Se desconoce si Bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con Bozob® (Bortezomib).

.

Empleo en pediatría

La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Empleo en ancianos:

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto.

Uso en casos de insuficiencias hepática y renal

Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con Bozob® (Bortezomib) a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades.

Eventos adversos hepáticos

En pacientes que reciben Bortezomib y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bozob® (Bortezomib).

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de las reacciones adversas según órgano/sistema

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con Bortezomib incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), cefalea, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Mieloma Múltiple

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Tabla 8: Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Bortezomib en ensayos clínicos y todas las reacciones adversas postcomercialización, independientemente de la indicación #

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), neumonía*, herpes simple*, infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética#, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral
Neoplasias benignas, malignas y	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)		plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Microangiopatía trombótica (incluye púrpura trombocitopénica)#, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema#, Hipersensibilidad
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endócrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*,
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*,

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

		Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidrolectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea
	Poco frecuentes	Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*,

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Dra. Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

		Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible#, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Chalazión#, Blefaritis#, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida,

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

		Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica#, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardiaco#, Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardiaca*, Insuficiencia coronaria, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular#, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

		hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar#, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

		de las vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, Íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica#, Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Fte. Dirección Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

		perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de BuddChiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatosis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson#, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito#, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

		frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis

Cinthia N. Papiccio
Farmacéutica
M.N. N° 15.078
Laboratorio LKM S.A.
Co-Directora Técnica

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardiaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

		prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Reacción adversa postcomercialización independientemente de la indicación

Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad de Bortezomib en pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m^2 en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, y Prednisona (VcR-CAP) frente a pacientes tratados con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, y Prednisona [RCHOP] fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (VcR-CAP) fueron infección por hepatitis B (<1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento es indicativo de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a Bortezomib. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un ≥ 5% superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión,

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

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

Tabla 9. Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con VcR-CAP en un ensayo clínico

Sistema de Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus Herpes*, Infecciones bacterianas*, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Infección fúngica*, Herpes simple*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, Infección*, Bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de	Muy frecuentes	Pérdida de apetito

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

la nutrición		
	Frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía*, Neuropatía periférica sensitivomotora, Mareo*, Disgeusia*, Neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardiaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Tos*, Hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estomatitis*, Estreñimiento Frecuentes Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por *Clostridium difficile*)*
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Adelgazamiento, Aumento de peso

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus Herpes zóster

Mieloma Múltiple

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama Vc+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento Vc+M+P fue del 17% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3% en los pacientes que sí la recibieron.

Linfoma de células del manto

Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57%) en el brazo VcR-CAP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento VcR-CAP fue del 10,7% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3,6% en los pacientes que sí recibieron profilaxis antiviral.

Reactivación e infección por Virus de la Hepatitis B (VHB)

Linfoma de células del manto

En el grupo de pacientes no tratados con Bortezomib (Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, y Prednisona; R-CHOP) se produjo infección con VHB con desenlace mortal en el 0,8% y en el 0,4% de los pacientes que recibieron Bortezomib en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, y Prednisona (VcR-CAP). La incidencia global de las infecciones por hepatitis B fue similar en pacientes tratados con VcR-CAP o con R-CHOP (0,8% frente al 1,2% respectivamente).

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

Mieloma Múltiple

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

Cuando Bortezomib fue administrado como tratamiento de inducción en combinación con Dexametasona, y Dexametasona-Talidomida, la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes en combinación se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 10: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

	Vincristina, Adriamicina, Dexametasona	**Bortezomib, Dexametasona**	**Talidomida, Dexametasona**	**Bortezomib, Talidomida, Dexametasona**
Incidencia de NP (%)				
Todos los grados de NP	3	15	12	45
≥ Grado 2 NP	1	10	2	31
≥ Grado 3 NP	< 1	5	0	5
Interrupción por NP (%)	< 1	2	1	5

NP = neuropatía periférica. Nota: Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva, y polineuropatía.

Linfoma de células del manto

Cuando Bortezomib se administró con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, y Prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 11: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

	Bortezomib, Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, y Prednisona (VcR-CAP)	**Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina, y Prednisona (R-CHOP)**
Todos los grados de NP	30	29

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

≥ Grado 2 NP	18	9
≥ Grado 3 NP	8	4
Interrupción por NP (%)	2	< 1

NP: neuropatía periférica. Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, y neuropatía periférica sensitivomotora.

Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto

El 42,9% y el 10,4% de los pacientes en el brazo VcR-CAP estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. Aunque en pacientes ≥ 75años, ambos regímenes VcR-CAP y RCHOP, fueron menos tolerados, la tasa de acontecimientos adversos graves en los grupos VcR-CAP fue de 68%, comparado con 42% en el grupo R-CHOP.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída

En un estudio disponible en el que el retratamiento con Bortezomib fue administrado a 130 pacientes con mieloma múltiple en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía Bortezomib, los acontecimientos adversos más frecuentes de todos los grados que aparecieron en al menos el 25% de los pacientes fueron trombocitopenia (55%), neuropatía (40%), anemia (37%), diarrea (35%), y estreñimiento (28%). Todos los grados de neuropatía periférica y neuropatía periférica de grado ≥ 3 se observaron en un 40% y un 8,5% de los pacientes, respectivamente.

SOBREDOSIFICACIÓN

La sobredosis en los pacientes, con más del doble de la dosis recomendada, ha sido asociada con el comienzo agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia con desenlace fatal.

No hay ningún antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib. En caso de sobredosis, deben ser supervisadas las constantes vitales del paciente y dar un cuidado de soporte apropiado para mantener la tensión arterial (como líquidos, hipertensores, y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal.

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

o Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

o Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

o Optativamente otros centros de intoxicaciones

PRESENTACION

Envases conteniendo 1 frasco ampolla de 3,5 mg.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar desde 15°C hasta 30°C, al abrigo de la luz.

Forma reconstituida:

Tiempo de conservación: 8 horas a temperatura ambiente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 57.744

Director Técnico: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico

Elaborado por: Laboratorio LKM S.A.
General Villegas 1320/1510, San Justo, Pcia.de Bs. As. Argentina

Fecha de la Última Revisión: *Diciembre, 2020*

Farm. Cinthia N. Papiccio
Co-Directora Técnica
LABORATORIO LKM S.A.

Marcelo Guerrero
Apoderado
DNI: 32.758.683
Laboratorio LKM S.A.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2021-45643240-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 21 de Mayo de 2021

Referencia: Prospecto prod BOZOB EX-2021-28666143- -APN-DGA#ANMAT

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.21 10:06:41 -03:00

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.05.21 10:06:44 -03:00