



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

DISPOSICIÓN Nº

**3797**

BUENOS AIRES, **05 JUN 2014**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-006842-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS ASPEN S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

DISPOSICIÓN Nº

**3797**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el mencionado Instituto, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

**3797**

**DISPOSICIÓN Nº**

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

**DISPONE:**

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BORMIB y nombre/s genérico/s BORTEZOMIB, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS ASPEN S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

**DISPOSICIÓN Nº**

**3 7 9 7**

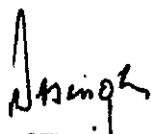
ARTICULO 5º Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-006842-11-1

DISPOSICIÓN Nº: **3 7 9 7**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **3797**

Nombre comercial: BORMIB.

Nombre/s genérico/s: BORTEZOMIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS  
AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BORMIB.

Clasificación ATC: L01XX32

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL  
TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE EN PROGRESION EN PACIENTES QUE  
HAN RECIBIDO PREVIAMENTE AL MENOS UN TRATAMIENTO Y QUE HAN SIDO  
SOMETIDOS O NO SON CANDIDATOS AL TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

**3797**

Concentración/es: 3.5 mg de BORTEZOMIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO CONTIENE:

Genérico/s: BORTEZOMIB 3.5 mg.

Excipientes: MANITOL 35.00 mg.

CADA AMPOLLA DE SOLVENTE CONTIENE:

Genérico/s:----- .

Excipientes: SOLUCION FISIOLOGICA 3.5 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: EV RAPIDA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL + AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO UNA FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO UNA FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

**3797**

*Md*

Df. **OTTO M. ORSINGER**  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

**3797**

**Dr. OTTO A. ORSINGER**  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

**BORMIB****BORTEZOMIB 3.5 mg**

Inyectable Liofilizado

Código ATC: L01XX32

3797



Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla. contiene:

Bortezomib	3.5 mg
Manitol	35.00 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

Solución fisiológica	3.5 ml
----------------------	--------

Lote:

Vencimiento:

**Posología y modo de uso:** Ver prospecto adjunto.

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS****MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Nazarre 3446 – C.A.B.A.

*Patricia Juárez*  
Apoyada

*Lorena N. Durante*  
LORENA N. DURANTE  
Farmacéutica M.N: 13.291  
Directora Técnica

3797

**INFORMACION PARA PACIENTES****BORMIB**

Bortezomib 3.5 mg

Sírvase leer esta información antes de comenzar con el tratamiento de *Bormib* y cada vez que renueve su receta. Puede haber información nueva.

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No se lo administre a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza al 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.

**BORMIB**

Bortezomib 3,5 mg

*Inyectable liofilizado***¿Cómo se debe usar este medicamento?**

El *Bormib* viene envasado como un polvo blanco o casi blanco que se mezcla con un líquido para ser inyectado en una vena. Este medicamento será administrado por un doctor o enfermero en el consultorio del médico o en una clínica. Por lo general es administrado en una programa rotativo que alterna 2 semanas cuando el bortezomib es administrado dos veces por semana, con 10 días de descanso, es decir sin medicamento. Durante las semanas en que el bortezomib es administrado, las dosis siempre deben administrarse con 72 horas de diferencia. El programa rotativo puede ser seguido a lo largo de 8 ciclos. Posteriormente, su doctor puede decidir continuar con el tratamiento, pero entonces usted recibirá este medicamento con menor frecuencia.

Asegúrese de decirle a su doctor cómo se siente durante el tratamiento. Su doctor puede detener su tratamiento por un tiempo o disminuir las dosis de *Bormib* si usted experimenta efectos secundarios.

**¿Cuáles son las precauciones especiales que debo seguir?**

Antes de comenzar a recibir *Bormib*:

- Dígame a su doctor y al personal médico que lo atiende si usted es alérgico al bortezomib o al manitol.
- Dígame a su doctor y a su farmacéutico qué medicamentos con y sin prescripción, vitaminas, suplementos nutricionales y productos fabricados a base de hierbas está tomando o planea tomar.
- Dígame a su doctor si usted o alguien en su familia tiene o alguna vez ha tenido enfermedades cardíacas y si tiene o alguna vez ha tenido: varicela, herpes zoster o herpes genital; diabetes; desmayos; alto nivel de colesterol baja o alta presión arterial; entumecimiento, dolor, hormigueo y sensación de quemarse en los pies y manos o debilidad o enfermedad al riñón o al hígado.
- Dígame a su doctor si usted fuma o bebe grandes cantidades de alcohol.
- Dígame a su doctor si está embarazada o tiene planes de quedar embarazada. El bortezomib puede dañar al feto. Usted deberá usar algún método de anticonceptivo para prevenir un embarazo durante el tratamiento con bortezomib. Pregúntele a su doctor si tiene dudas sobre qué tipo de método anticonceptivo funcionará mejor para usted. Si queda embarazada mientras usa este medicamento, llame a su doctor de inmediato.

Miriam Patricia Juárez  
Acodermía

1

*Durante*  
LORENA DURANTE  
Farmacéutica M.N: 13.291  
Directora Técnica



- No amamante durante su tratamiento con **Bormib**. Después de que su tratamiento ha terminado, pregúntele a su doctor cuándo es seguro que usted comience a amamantar nuevamente.
- Si va a ser sometido a cualquier cirugía, incluyendo la dental, dígame al doctor o dentista que usted está tomando **Bormib**.
- Usted debe saber que este medicamento puede darle sueño, mareos, o causar desmayos o visión borrosa. No conduzca automóviles ni maneje maquinaria pesada hasta que sepa cómo lo afectará.

#### ¿Qué dieta debo seguir mientras tomo **Bormib**?

Hable con su doctor sobre el consumo de pomelos, o tomar jugo de pomelos, mientras usa este medicamento.

Tome mucho líquido todos los días durante el tratamiento con **Bormib**, especialmente si tiene vómitos y diarrea.

#### ¿Qué tengo que hacer si me olvido de tomar una dosis?

Si usted olvida una cita para recibir la dosis de **Bormib**, llame a su doctor de inmediato.

#### ¿Cuáles son los efectos secundarios que podría provocar este medicamento?

**Bormib** puede provocar efectos secundarios. Dígame a su doctor si cualquiera de estos síntomas, o aquellos mencionados en la sección de ADVERTENCIA, se vuelve grave o si no desaparece:

- Debilidad general
- Náuseas, vómitos, diarrea.
- Dolor de estómago
- Ansiedad
- Dolor de espalda
- Dolor en los huesos, articulaciones y músculos
- Calambres musculares
- Dificultad para quedarse o permanecer dormido

Algunos efectos secundarios podrían provocar graves consecuencias para la salud. Si experimenta alguno de ellos, llame a su doctor de inmediato:

- Dolor, calor, entumecimiento u hormigueo en las manos o pies
- Debilidad en brazos y piernas
- Cambios en el sentido del tacto
- Respiración entrecortada
- Tos
- Hinchazón de los pies, tobillos y pantorrillas
- Sarpullido (erupciones en la piel)
- Picazón
- Dificultad para respirar o tragar
- Hinchazón de la cara, garganta, lengua, labios, ojos y manos
- Ronquera
- Fiebre, dolor de garganta, resfríos.
- Moretones y sangrado inusual.



3797

- Vómitos con sangre.
- Vómitos con material parecido a los granos de café.
- Arrastrar las palabras o incapacidad para hablar o entender lo que se habla.
- Pérdida de equilibrio y coordinación.
- Pérdida de la memoria.
- Parálisis, pérdida de la capacidad para mover alguna parte del cuerpo.
- Cambios en la visión o pérdida de la visión.
- Pérdida de la conciencia.
- Cansancio.
- Palidez.
- Ritmo cardíaco más rápido que lo normal
- Desmayos
- Dolor de cabeza
- Dificultad para pensar con claridad, para buen juicio o para entender la realidad
- Confusión
- Agitación
- Sed
- Disminución de la orina
- Pérdida de apetito
- Constipación
- Convulsiones
- Ampollas en la piel con picazón o dolor

El *Bormib* puede provocar otros efectos secundarios. Llame a su doctor si tiene cualquier problema inusual mientras toma este medicamento.

**¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?**

Los síntomas de la sobredosis pueden incluir:

- desmayos
- mareos
- visión borrosa
- moretones y sangrado inusual}

En caso de sobredosis, consulte a sus médico o al comuníquese con:

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

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

**¿Qué otra información de importancia debería saber?**

Cumpla con todas las citas con su doctor y el laboratorio. Su doctor podría ordenar algunos exámenes de laboratorio para determinar la respuesta de su cuerpo al *Bormib*.

**¿Cómo debo conservar el *Bormib*?**

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

*Bormib* ya reconstituido deberá administrarse dentro de las 8 (ocho) horas de su preparación.

El *Bormib* debe ser almacenado en el consultorio médico o en la clínica.

Miriam Patricia Juárez  
Apoderada

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

3797



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

## **MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

*"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"*

### **MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Miriam Patricia Juárez  
Apodada

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



**BORMIB**  
**BORTEZOMIB 3.5 mg**  
**Inyectable liofilizado**  
**Código ATC: L01XX32**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Cada frasco ampolla. contiene:

Bortezomib	3.5 mg
Manitol	35.00 mg

Cada ampolla de solvente contiene:

Solución fisiológica	3.5 ml
----------------------	--------

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

**Clasificación ATC: L01XX32**

### INDICACIONES

**Bormib** está indicado como monoterapia para el tratamiento del mieloma múltiple en progresión en pacientes que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de médula ósea.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

**Bormib inyectable** es un agente antineoplásico que se encuentra disponible sólo para uso como inyección intravenosa (IV).

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

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

El peso molecular es de 384,24. La fórmula molecular es C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>BN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. La solubilidad de bortezomib, como el ácido borónico monomérico, en agua es de 3,3-3,8 mg/ml con un rango de pH de 2 - 6,5..

### Mecanismo de Acción

El bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina, del proteasoma 26S en células de mamíferos. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteasoma- ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo, de esta manera, la homeostasis entre las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis prevista que puede afectar a múltiples cascadas de señalización en la célula. Esta alteración de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos

Miriam Patricia Juárez  
Apodectia

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



han demostrado que el bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas in vitro. El BORMIB causa un retraso en el desarrollo tumoral in vitro en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

#### Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n = 12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de bortezomib (C<sub>máx</sub>) fueron de 57 y 102 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/mL para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. La vida media de eliminación promedio del bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1.0 mg<sup>2</sup> y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1.3 mg/m<sup>2</sup>. Los clearances corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 l/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, y oscilaron de 15 a 32L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

#### Distribución

El volumen de distribución del bortezomib medio se extendió de aproximadamente 498 a 1884 L/m<sup>2</sup> luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m<sup>2</sup> o 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión del bortezomib a las proteínas del plasma humano se promedió en un 83% por sobre el rango de concentración de 100-1000 ng/ml.

#### Metabolismo

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

a los 30 minutos luego de la dosificación indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con la droga madre.

#### Eliminación

No se han caracterizado en humanos las vías de eliminación del BORMIB.

#### Poblaciones especiales

##### Edad:

Los análisis de los datos luego de la primera dosis del Ciclo I (Día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido dosis intravenosas de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup> mostraron que ambas dosis normalizadas de AUC y C<sub>max</sub> tienden a ser menores en pacientes más jóvenes. Los pacientes de < 65 años de edad (n = 26) tuvieron alrededor de un 25% menos de C<sub>max</sub> y AUC normalizada por las dosis medias que los de > 65 años de edad (n = 13).

Miriam Patricia Juárez  
Aprobada

LORENA DURANTE  
Farmacéutica M.N. 13.291  
Directora Técnica

**Sexo:**

Los valores de AUC y Cmax normalizados de las dosis medias fueron comparables entre pacientes masculinos (n = 22) y femeninos (n = 17) luego de la primera dosis del Ciclo 1 para las dosis de 1,0 y 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

**Raza:**

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

**Deterioro hepático:**

El efecto del deterioro hepático sobre la farmacocinética del BORMIB fue determinado en 51 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0.5 a 1.3 mg/m<sup>2</sup>. El deterioro hepático leve no alteró la farmacocinética de BORMIB. En pacientes con deterioro hepático moderado a severo fue observado un aumento del 50% en AUC con la dosis normalizada de BORMIB con relación al grupo hepático de función normal.

**Deterioro Renal:**

Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de deterioro renal que se clasificaron de acuerdo a sus valores de clearance de creatinina (CrCl) en los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> N=12), Leve (CrCl=40-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> N=10), Moderado (CrCl=20-39 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> N=9), y Severo (CrCl<20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> N=3). Un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también fueron incluidos en el estudio (N=8). Se administró a los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m<sup>2</sup> de BORMIB dos veces a la semana. La exposición de BORMIB (AUC y Cmax normalizadas por la dosis) fue comparable entre todos los grupos.

**POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN****Monoterapia****Dosis recomendada**

La dosis recomendada de BORMIB es 1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis administrada como una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21). Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, BORMIB puede ser administrado con el esquema estandar o con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35)

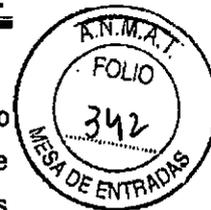
Por lo menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de **Bormib**.

**Modificación de la Dosis y Reinicio de la Terapia**

La terapia con **Bormib** deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o grado 4, excluyendo una neuropatía, tal como se debate a continuación (ver PRECAUCIONES). Una vez que se han resuelto los síntomas de la toxicidad se puede reiniciar el tratamiento con **Bormib** con una reducción de la dosis del 25% (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis reducida a 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dosis; 1,0 mg/m<sup>2</sup>/dosis reducida a 0,7 mg/m<sup>2</sup>/dosis). La siguiente tabla contiene la modificación de la dosis recomendada para el tratamiento de

Miriam Patricia Juárez  
Apodectada

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



pacientes que experimentan una neuropatía sensorial periférica y/o dolor neuropático relacionado con **Bormib** (Tabla 1). Los pacientes con una neuropatía severa preexistente deberán tratarse con **Bormib** solamente luego de una cuidadosa evaluación de los riesgos/beneficios.

Tabla 1: Modificación de la Dosis Recomendada para una Neuropatía Motora o Sensorial Periférica y/o Dolor Neuropático Relacionado con **Bormib**

Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica	Modificación de la Dosis y el Régimen
Grado 1 (parestiasias y/o pérdida de reflejos) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (interfiere con las funciones pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir BORMIB a 1,0 mg/m <sup>2</sup> Grado 2
Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria)	Suspender la terapia con BORMIB hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de BORMIB de 0,7 mg/m <sup>2</sup> , y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (Neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que tiene riesgo de vida o conduce a la parálisis)	Discontinuar BORMIB

**Criterios de Toxicidad Comunes NCI1 – <http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html>**

#### Precauciones para la administración

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

#### Reconstitución/ Preparación para su Administración Intravenosa

Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse con 3,5 ml de solución salina normal (0,9%), Cloruro de Sodio Inyectable, USP. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

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

Miriam Patricia Juárez  
Abogada

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



3797

**Terapia Combinada**

**Dosis Recomendada**

**Bormib** (BORMIB) se administra como una inyección IV en bolo de 3 a 5 segundos en combinación con melfalán oral y prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 2. En Ciclos 1-4, BORMIB se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 29 y 32). En los Ciclos 5-9, BORMIB se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29).

**Tabla 2: Regimen de Dosis Recomendado para BORMIB cuando se usa en combinación con melfalán y prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratada previamente**

BORMIB 2 veces por semana (Ciclos 1-4)						
Semana	1	2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día -- -- Día 1 --- 4	Día Día 8 11	Período de descanso	Día Día 22 25	Día Día 29 32	Período de descanso
m (9 mg/m) p(60 mg/m)	Día Día Día Día 1 2 3 4	-- --	Período de descanso	-- --	-- --	Período de descanso
BORMIB una vez por semana (Ciclos 5-9)						
Semana	1	2	3	4	5	6
Vc (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día --- -- 1 ----	Día 8	Período de descanso	Día 22	Día 29	Período de descanso
m (9 mg/m) p(60 mg/m)	Día Día Día Día 1 2 3 4	-- --	Período de descanso			Período de descanso

Vc = BORMIB; m = melfalán, p=prednisona

**Lineamientos para el Manejo de Dosis para la Terapia Combinada**

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 70 \times 10^9/L$  y el ANC debe ser  $\geq 1.0 \times 10^9/L$
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a Grado 1 o valor basal

Toxicidad	Modificación de la dosis o demora
Toxicidad hematológica durante un ciclo:	
• Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.

Miriam (Patricia) Juárez  
Asesora

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



- Si el recuento de plaquetas  $\leq 30 \times 10^9/L$  o ANC  $\leq 0.75 \times 10^9/L$  en una dosificación diaria de BORMIB (distinto al Día 1) La dosis de BORMIB se debe demorar
- Si se demoran varias dosis de BORMIB en un ciclo ( $\geq 3$  dosis durante una administración de dos veces por semana o  $\geq 2$  dosis durante una administración semanal) La dosis de BORMIB se debe reducir en un nivel de 1 dosis (de 1.3 mg/m<sup>2</sup> a 1 mg/m<sup>2</sup>, o de 1 mg/m<sup>2</sup> a 0.7 mg/m<sup>2</sup>)

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

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

#### CONTRAINDICACIONES

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

#### ADVERTENCIAS

BORMIB deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas

#### Embarazo

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

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

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

Miriam Patricia Juárez  
Aprobada

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



No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria con BORMIB. No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si se utiliza BORMIB durante el embarazo o bien, si la paciente quedara embarazada mientras se encuentra en tratamiento con esta droga, se deberá informar a la paciente acerca del daño potencial al feto

### PRECAUCIONES

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

#### Pacientes con deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis y deberían ser tratados con la dosis recomendada. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con BORMIB en una dosis reducida de 0.9 mg/m<sup>2</sup>. Para pacientes con moderado a severo deterioro hepático, que requiere modificaciones de dosis subsecuentes, para manejar toxicidades, las reducciones de dosis deberían ser de 0.9 mg/m<sup>2</sup> a 0.7 mg/m<sup>2</sup>, y de 0.7 mg/m<sup>2</sup> a 0.5 mg/m<sup>2</sup>. Para una clasificación de daño hepático, ver la siguiente tabla.

#### Clasificación de deterioro hepático

Test de función hepática	Leve		Moderada	Severa
Bilirubina	≤ ULN	> 1.0x-1.5x ULN	> 1.5x-3x ULN	> 3x ULN
SGOT/AST	> ULN	Any	Any	Any

AST = aspartato aminotransferasa ; SGOT = aminotransferasa oxalacética glutámica en suero ; ULN = límite superior del rango normal.

#### Neuropatía periférica

El tratamiento con BORMIB produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica. Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento durante el tratamiento con BORMIB. Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede

ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de BORMIB (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Luego de los ajustes de la dosis, la mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica ≥ Grado 2 en el estudio de mieloma múltiple fase 3. La mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 73% de los pacientes que discontinuaron debido a neuropatía Grado 2 o que tuvieron neuropatía periférica ≥ Grado 3 en estudios de mieloma múltiple fase 2 (ver REACCIONES ADVERSAS). El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

#### Hipotensión

Miriam Patricia Juárez  
Asesora

*Durante*  
LORENA N. DURANTE  
Farmacéutica M.N: 13.291  
Directora Técnica

3797



En estudios de fase 2 y 3 de mieloma múltiple, la incidencia de hipotensión ortostática/postural fue alrededor del 11 al 12% de pacientes. Estos casos se observan durante todo el tratamiento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralcorticoides.

#### Trastornos Cardíacos

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

#### Desórdenes Pulmonares

Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en pacientes que recibieron BORMIB. Algunos de estos eventos han sido fatales. Una proporción más alta de estos eventos han sido reportados en Japón. En el caso de síntomas nuevos o que se agraven los existentes, un diagnóstico precoz debería ser realizado y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente.

En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2g/m<sup>2</sup> por día) a través de la infusión continua con daunorubicina y BORMIB para el tratamiento a la leucemia mielogenosa aguda recidivante murieron de ARDS temprano en el curso de la terapia. Por esto este específico régimen de administración concomitante con altas dosis de citarabina (2g/m<sup>2</sup> por día) a través de la infusión continua de 24 horas no es recomendado.

#### Análisis de Laboratorio

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

#### Eventos adversos gastrointestinales

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

#### Trombocitopenia

BORMIB está asociado con la trombocitopenia (Ver EVENTOS ADVERSOS). Las plaquetas se encontraron más bajas el Día 11 de cada ciclo del tratamiento con BORMIB y por lo general se recuperaron hasta el valor basal para el próximo ciclo. El patrón cíclico de la disminución y recuperación del recuento de plaquetas se mantuvo consistente durante los 8 ciclos de la

Miriam Patricia Juárez  
Apodada

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



3797

dosificación de dos veces por semana y no hubo evidencia de trombocitopenia acumulativa. El nadir del recuento de plaquetas medio medido fue aproximadamente 40% de la admisión. La severidad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la Tabla 4. En el estudio fase 3 de mieloma múltiple, la incidencia de eventos significativos de hemorragias ( $\geq$  Grado 3) fue similar tanto en el grupo tratado con BORMIB (%) como en el grupo tratado con dexametasona (5%). Se deben controlar los recuentos de plaquetas antes de cada dosis de BORMIB. La terapia con BORMIB se debe suspender cuando el recuento de plaquetas sea  $<25.000/\mu\text{L}$  y se debe reiniciar con una dosis reducida (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS). Han habido informes de hemorragia intracerebral y gastrointestinal asociada con BORMIB. Se pueden considerar las transfusiones.

**Tabla 4: Severidad de la Trombocitopenia en Relación al Recuento de Plaquetas previo al Tratamiento en el Estudio Fase 3 de mieloma múltiple.**

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

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

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

Se informó trombocitopenia en el 43% de los pacientes en los estudios fase 2.

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

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

Se informó trombocitopenia en el 43% de los pacientes en los estudios fase 2.

#### Síndrome de Lisis Tumoral

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

#### Eventos adversos hepáticos

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

#### Pacientes con Deterioro Hepático

Miriam Patricia Juárez  
Aprobada

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



En el estudio de extensión abierto fase 2 de los 63 pacientes que se observan anteriormente no se observaron nuevas toxicidades acumulativas ni nuevas toxicidades a largo plazo con el tratamiento prolongado con BORMIB. Estos pacientes fueron tratados por un total de 5,3 a 23 meses, incluyendo el tiempo tratados con BORMIB en el estudio previo de BORMIB.

**Eventos Adversos Más Comúnmente Informados en el Resumen Integrado de Seguridad**

Los eventos adversos más comunes se muestran en la Tabla 8. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron en  $\geq 10\%$ . En ausencia de un grupo comparador randomizado, generalmente no es posible distinguir entre los eventos adversos que son causados por la droga y los que reflejan la enfermedad subyacente del paciente. Por favor, vea el análisis de las reacciones adversas específicas que se encuentra a continuación.

**Tabla 8: Eventos Adversos más Comúnmente Informados ( $\geq 10\%$  Total) en el Análisis Integrado de Mieloma Múltiple y Linfoma de Células del Manto (N = 1163) –**

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

3797

Miriam Patricia Juárez  
Abogada

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



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

#### Hallazgos de Toxicidad en Animales

##### Toxicidad cardiovascular

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

##### Administración Crónica

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

##### Información para Pacientes

Se informa a los médicos que deben analizar lo siguiente con los pacientes a los que se les administra BORMIB.

##### Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias

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

##### Embarazo/ Lactancia

Se debe advertir a las pacientes que utilicen medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo y para evitar el amamantamiento durante el tratamiento con BORMIB.

##### Deshidratación/Hipotensión

Debido a que los pacientes que reciben terapia con BORMIB pueden experimentar vómitos y/o diarrea, se debe advertir a los pacientes con respecto a medidas apropiadas para evitar la deshidratación. Los pacientes deben instruirse para buscar consejo médico si experimentan síntomas de mareos, desvanecimientos o períodos de desmayos.

##### Medicaciones Concomitantes

Los pacientes deben ser advertidos acerca del uso de medicaciones concomitantes que pueden estar asociadas con neuropatías periféricas (tales como amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas) o con una disminución de la presión arterial.

##### Neuropatía Periférica

Se debe instruir a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o una nueva

Miriam Patricia Juárez  
Aprobada

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



### Interacciones medicamentosas

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

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, mostró un aumento medio del AUC de BORMIB del 35%, en base a datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados estrictamente cuando se les administra BORMIB en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir)

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

Los pacientes deben ser advertidos acerca del uso de medicaciones concomitantes que pueden estar asociadas con neuropatías periféricas (tales como amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas) o con una disminución de la presión arterial.

Durante los ensayos clínicos se informaron hipoglucemia y también hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes en tratamiento con agentes antidiabéticos orales que reciben el tratamiento con BORMIB pueden requerir un cuidadoso control de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética. En un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, no hubo un efecto significativo sobre la farmacocinética de BORMIB, en base a los datos de 17 pacientes.

### Interacciones de Pruebas de Laboratorio con Drogas

Se desconocen.

### Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado con BORMIB estudios sobre carcinogenicidad.

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

No se han realizado estudios de la fertilidad con BORMIB pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad de una duración de 6 meses, en la rata se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup> (un cuarto de la dosis clínica recomendada). BORMIB podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

### Embarazo (ver ADVERTENCIAS).

### Lactancia

Se desconoce si el BORMIB se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y a causa del potencial de reacciones adversas serias de BORMIB

Miriam Patricia Juárez  
Académica

LORENA ALONSO  
Farmacéutica N.º: 13.291  
Directora Técnica



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

**Uso en pacientes pediátricos**

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

**Uso en pacientes geriátricos**

De los 202 pacientes reclutados, el 35% tenía 65 años de edad o más. El diecinueve por ciento (19%) de los pacientes de 65 años de edad o más experimentó respuestas, contra el 32% de pacientes de menos de 65 años. Entre los 256 pacientes analizados para la seguridad, los eventos de grado 3 ó 4 informados ocurrieron en un 74%, 80% y 85% en pacientes ≤ 50 años de edad, entre 51 y 65 años de edad y > 65 años de edad, respectivamente.

Pueden estar asociadas con neuropatías periféricas (tales como amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas) o con una disminución de la presión arterial.

3797

**REACCIONES ADVERSAS**

**Resumen de un Ensayo Clínico en Pacientes con Mieloma Múltiple No Tratado Previamente**

La Tabla 5 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que recibieron BORMIB (1,3 mg/m<sup>2</sup>) en combinación con melfalán (9 mg/m<sup>2</sup>) y prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) en un estudio randomizado prospectivo.

El perfil de seguridad de BORMIB en combinación con melfalán/prednisona es consistente con los perfiles de seguridad conocidos para tanto BORMIB como melfalán/prednisona.

**Tabla 5: Eventos Adversos más Comúnmente Informados (≥10% en el grupo tratado con BORMIB, Melfalán y Prednisona) con Intensidad Grados 3 y 4 en el Estudio de Mieloma Múltiple Sin Tratamiento Previo**

Clase de Sistema Orgánico MedDRA Término Preferido	BORMIB Melfalán y Prednisona (N=340)			Melfalán y Prednisona (N=337)		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4

**Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático**

Trombocitopenia	175 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
Neutropenia	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
Anemia	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
Leucopenia	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
Linfopenia	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)

BORMIB Melfalán y Prednisona (N=340)	Melfalán y Prednisona (N=337)
--------------------------------------	-------------------------------

Miriam Patricia Juárez Apodaca

LORENA DURANTE  
Farmacéutica M.N: 13.291  
Directora Técnica



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

**Trastornos Gastrointestinales**

Náuseas	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
Diarrea	157 (46)	23 (7)	2	58 (17)	2 (1)	0
Constipación	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Vómitos	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Dolor Abdominal	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
Dolor Abdominal Superior	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
Dispepsia	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0

**Trastornos del Sistema Nervioso**

Neuropatía Periférica	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0
Neuralgia	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
Mareos	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Dolor de Cabeza	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Parestesia	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0

**Trastornos Generales y del Sitio de Administración**

Pirexia	99 (29)	8 (2)	2 (1)	94 (19)	6 (2)	2 (1)
Fatiga	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Astenia	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
Edema Periférico	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0

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

**Infecciones e Infestaciones**

Neumonía	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
Herpes Zoster	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Bronquitis	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
Nasofaringitis	39 (13)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0

**Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo**

Dolor de Espalda	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
Dolor en las Extremidades	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
Dolor Óseo	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
Artralgia	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)

**Trastornos del Metabolismo y la Nutrición**

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

Miriam Patricia Juárez  
Apodada

LORENA L. DUARTE  
Farmacéutica M.N.: 13.291  
Directora Técnica

3797

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

**Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo**

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

**Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino**

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

**Trastornos Psiquiátricos**

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

**Trastornos Vasculares**

Hipertensión	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	25 (7)	2 (1)	0
Hipotensión	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

**Estudio Randomizado de Mieloma Múltiple Recidivante**

Los datos de seguridad descritos a continuación y en la Tabla 6 reflejan la exposición ya sea a BORMIB (n=331) o a dexametasona (n=332) en un estudio de pacientes con mieloma múltiple. Se administró BORMIB por vía intravenosa a dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos veces a la semana para 2 de 3 semanas (ciclo de 21 días). Después de ocho ciclos de 21 días los pacientes continuaron con la terapia por tres ciclos de 35 días en un régimen semanal. La duración del tratamiento fue hasta 11 ciclos (9 meses) con una duración media de 6 ciclos (4,1 meses). Para la inclusión en el ensayo, los pacientes deben haber tenido una enfermedad medible y 1 a 3 terapias previas. No hubo límite de edad superior para el ingreso. El clearance de creatinina puede tener valores tan bajos como 20 ml/min y los niveles de bilirrubina ser tan altos como 1,5 veces el límite superior normal. La frecuencia general de eventos adversos fue similar en hombres y en mujeres, y en pacientes < 65 y ≥65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran Caucásicos.

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

Miriam Patricia Juárez  
Apodada

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



3797



3797

**Eventos Adversos Serios (SAEs) y Eventos que Condujeron a la Discontinuación del Tratamiento en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante**

Los eventos adversos serios se definen como cualquier evento, independientemente de la causalidad, que ocasione la muerte, tenga riesgo de vida, requiera hospitalización o prolongue una hospitalización actual, cause discapacidad significativa, o se considere que constituye un evento médico importante. Un total de 144 pacientes (44%) del grupo de tratamiento con BORMIB experimentó un SAE durante el estudio, tal como sucedió con los 144 pacientes (43%) del grupo de pacientes tratados con dexametasona. Los SAEs más comúnmente informados en el grupo de tratamiento con BORMIB fueron pirexia (6%), diarrea (5%), disnea y neumonía (4%) y vómitos (3%). En el grupo de tratamiento con dexametasona los SAEs más comúnmente informados fueron neumonía (7%), pirexia (4%) e hiperglucemia (3%).

Un total de 145 pacientes, incluyendo 84 (25%) de 331 pacientes en el grupo de tratamiento con BORMIB y 61 (18%) de 332 pacientes en el grupo de tratamiento con dexametasona, discontinuó el tratamiento a causa de eventos adversos evaluados por el investigador como relacionados con la droga. Entre los 331 pacientes tratados con BORMIB, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue la neuropatía periférica (8%). Entre los 332 pacientes del grupo tratado con dexametasona, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue el trastorno psicológico e hiperglucemia (2% cada uno).

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

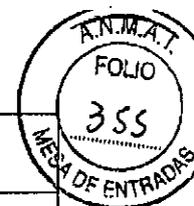
Eventos Adversos Más Comúnmente Informados en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante  
En la Tabla 6 se observan los eventos adversos más comunes del estudio de mieloma múltiple recidivante. Se incluyeron todos los eventos adversos con incidencia  $\geq 10\%$  en el grupo tratado con BORMIB.

**Tabla 6: Eventos Adversos más Comúnmente Informados ( $\geq 10\%$  en el grupo tratado con BORMIB) con Intensidad Grado 3 y 4 en el Estudio randomizado Fase 3 (N=663)**

	Grupo de tratamiento					
	BORMIB (n=331) n (%)			Dexametasona (n=332) [n (%)]		
	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4
<b>Evento adverso</b>	331(100)	203 (61)	45 (14)	327 (98)	146 (44)	52 (16)

Miriam Patricia Juárez  
Acreditada

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



Condiciones asténicas	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0
Diarrea	190 (57)	24 (7)	0	69 (21)	6 (2)	0
Náuseas	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Constipación	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Neuropatía periférica	120 (36)	24 (7)	2 (<1)	29 (9)	1 (<1)	1 (<1)
Vómitos	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
Pirexia	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
Trombocitopenia	115 (35)	85 (26)	12 (4)	38 (11)	18 (5)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos	117 (35)	9 (3)	2 (<1)	163 (49)	35 (5)	5 (1)
Anorexia y disminución del apetito	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
Parestesia y disestesia	91 (27)	6 (2)	0	38 (11)	1 (<1)	0
Anemia	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
Dolor de cabeza	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
Tos	70 (21)	2 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
Disnea	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (<1)
Neutropenia	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
Rash	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)	0	0
Insomnio	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
Dolor abdominal	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
Dolor de huesos	52 (16)	12 (14)	0	50 (15)	9 (3)	0
Infecciones pulmonares/respiratorias del tracto inferior	48 (15)	12 (4)	2 (<1)	69 (21)	36 (5)	3 (<1)
Dolor en las extremidades	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Dolor de espalda	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
Artralgia	45 (14)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Mareos (excluyendo vértigo)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
Nasofaringitis	45 (14)	1 (<1)	0	22 (17)	0	0
Herpes Zoster	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
Calambres musculares	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
Mialgia	39 (12)	1 (<1)	0	18 (15)	1 (<1)	0
Rigores	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Edema en miembros inferiores	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

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

Minim Patricia Juárez  
Apoledada

LORECA N. DURANTE  
Farmacéutica M.N: 13.291  
Directora Técnica



### Estudios clínicos no randomizado fase 2

Los dos estudios clínicos llevados a cabo evaluaron a 228 pacientes con mieloma múltiple que recibían una dosis de 1,3 mg/ m<sup>2</sup> de BORMIB dos veces por semana durante 2 semanas, seguido por un período de 10 días de descanso (duración del ciclo de tratamiento de 21 días) por un máximo de 8 ciclos de tratamiento.

Los eventos adversos más comúnmente informados fueron condiciones asténicas (incluyendo fatiga, malestar y debilidad) (65%), náuseas (64%), diarrea (51%), disminución del apetito (incluyendo anorexia) (43%), constipación (43%), trombocitopenia (43%), neuropatía periférica (incluyendo neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica agravada) (37%), pirexia (36%), vómitos (36%) y anemia (32%). El catorce por ciento de los pacientes experimentó, por lo menos, un episodio de toxicidad de grado 4, siendo la trombocitopenia (3%) y la neutropenia (3%) las toxicidades más comunes.

### Eventos Adversos Serios (SAEs)

Los Eventos Adversos Serios se definen como cualquier evento, independientemente de la causalidad, que: causa la muerte, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolonga la hospitalización actual, causa un impedimento significativo o se considera un evento médico importante. Un total de 113 (50%) de los 228 pacientes experimentaron SAEs durante los estudios. Entre los SAEs más comúnmente informados se incluyen pirexia (7%), neumonía (7%), diarrea (6%), vómitos (5%), deshidratación (5%) y náuseas (4%).

Los eventos adversos que el investigador consideraba que estaban relacionados con la droga y condujeron a la discontinuación, ocurrieron en un 18% de los pacientes. Las razones de la discontinuación incluyeron neuropatía periférica (5%), trombocitopenia (4%), diarrea (2%) y fatiga (2%).

Se informaron dos muertes y el investigador consideró que estaban posiblemente relacionadas con la droga del estudio: un caso de paro cardiopulmonar y un caso de insuficiencia respiratoria.

Los eventos adversos más comunes se observan en la Tabla 7. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron en  $\geq 10\%$ . En los estudios de un solo grupo realizados, generalmente no es posible distinguir eventos adversos que son causados por la droga y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

**Tabla 7 : Eventos Adversos más Comúnmente Informados ( $\geq 10\%$  Total) (N= 228)**

Evento Adverso	Todos los eventos	Eventos de grado 3	Eventos de grado 4
Condiciones asténicas	149 (65)	42 (18)	1 (<1)
Náuseas	145 (64)	13 (6)	0
Diarrea	116 (51)	16 (7)	2 (<1)
Disminución del apetito	99 (43)	6 (7)	0
Constipación	97 (43)	5 (2)	0
Trombocitopenia	97 (43)	61 (27)	7 (3)
Neuropatía periférica	84 (37)	31 (14)	0

### Estudio de Extensión Abierto Fase 2 en Mieloma Múltiple Recidivante

Miriam Patricia Juárez  
Apoyadora

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



Insomnio	232 (20)	7 (<1)	199 (20)	6 (<1)	33 (21)	1 (<1)
Rash	213 (18)	10 (<1)	170 (17)	6 (<1)	43 (28)	4 (3)
Artralgia	199 (17)	27 (2)	179 (18)	25 (2)	20 (13)	2 (1)
Neutropenia	195 (17)	143 (12)	185 (18)	137 (14)	10 (6)	6 (4)
Mareo (excluyendo vértigo)	195 (17)	18 (2)	159 (16)	13 (1)	36 (23)	5 (3)
Dolor en las extremidades	179 (15)	36 (3)	172 (17)	36 (4)	7(5)	0
Dolor abdominal	170 (15)	30 (3)	146 (14)	22 (2)	24 (15)	8 (5)
Dolor óseo	166 (14)	37 (3)	163 (16)	37 (4)	3 (2)	0
Dolor de espalda	151 (13)	39 (3)	150 (15)	39 (4)	1 (<1)	0
Hipotensión	147 (13)	37 (3)	124 (12)	32 (3)	23 (15)	5 (3)
Herpes Zoster	145 (12)	22 (2)	131 (13)	21 (2)	14 (9)	1 (<1)
Nasofaringiti s	139 (12)	2 (<1)	126 (13)	2 (<1)	13 (8)	0
Infección del tracto respiratorio superior	138 (12)	2 (<1)	114 (11)	1(<1)	24 (15)	1 (<1)
Mialgia	136 (12)	9 (<1)	121 (12)	9 (<1)	15 (10)	0
Neumonía	134 (12)	72 (6)	120 (12)	65 (6)	14 (9)	7 (5)
Calambres musculares	125 (11)	1 (<1)	118 (12)	1 (<1)	7 (5)	0
Deshidrata ción	120 (10)	40 (3)	109 (11)	33 (3)	11 (7)	7 (5)
Ansiedad	118 (10)	6 (<1)	1 (11)	6 (<1)	7 (5)	0

3797

**Descripción de los Eventos Adversos Seleccionados a partir de los Estudios Fase 2 y Fase 3 de mieloma múltiple y de Linfoma de Células del Manto Fase 2**

**Eventos Gastrointestinales**

Un total del 87% de los pacientes experimentó al menos un trastorno gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales más comunes incluyeron náuseas, diarrea, constipación, vómitos y disminución del apetito. Otros trastornos gastrointestinales incluyeron dispepsia y disgeusia. Los eventos gastrointestinales grado 3 ocurrieron en 18% de los pacientes; los eventos grado 4 fueron del 1%. Los eventos gastrointestinales se consideraron serios en el 11% de los pacientes. El cinco por ciento (5%) de los pacientes discontinuaron debido a un evento gastrointestinal. Se informaron náuseas más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (57%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (44%) [ver *Advertencias y Precauciones*].

**Trombocitopenia**

Entre los estudios, la trombocitopenia asociada con BORMIB se caracterizó por una disminución en el recuento de plaquetas, durante el periodo de dosificación (días 1 a 11) y un regreso a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la trombocitopenia se informó en el 36% de los pacientes. La trombocitopenia fue Grado 3 en el 24%,  $\geq$  Grado 4 en 5%, y seria en el 3% de los pacientes y el

Miriam Patricia Juárez  
Apostrada

LORENAN DURANTE  
Farmacéutica M.O. 13.291  
Directora Técnica



evento produjo la discontinuación de BORMIB en el 2% de los pacientes [ver *Advertencias y Precauciones*]. Se informó trombocitopenia más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (38%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (21%). La incidencia de trombocitopenia  $\geq$  Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (32%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (11%). [ver *Advertencias y Precauciones*]

3797

### Neuropatía Periférica

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

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

Entre los pacientes con neuropatía periférica en los estudios de mieloma múltiple fase 2 que fue Grado 2 y llevó a la discontinuación o fue  $\geq$  Grado 3, el 73% (24 de 33) informaron mejoría o resolución luego del ajuste de la dosis de BORMIB, con un tiempo promedio de mejoría de un Grado 0 más desde la última dosis de BORMIB de 33 días [ver *Advertencias y Precauciones*].

### Hipotensión

La incidencia de la hipotensión (hipotensión postural, hipotensión ortostática e hipotensión NOS) fue del 13% en los pacientes tratados con BORMIB. La hipotensión fue Grado 1 o 2 en la mayoría de los pacientes y Grado 3 en el 3% y  $\geq$  Grado 4 en <1%. El tres por ciento (3%) informó la hipotensión como un SAE y el 1% discontinuó debido a la hipotensión. La incidencia de la hipotensión fue similar en los pacientes con mieloma múltiple (12%) y en los que tenían linfoma de células del manto (15%). Además, el 2% de los pacientes experimentaron hipotensión y tuvieron un evento sincopal. Puede ser necesario el ajuste de las dosis de las medicaciones antihipertensivas en los pacientes que reciben BORMIB [ver *Advertencias y Precauciones*].

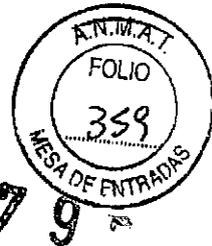
### Neutropenia

El recuento de neutrófilos disminuyó durante el periodo de dosificación de BORMIB (días 1 a 11) y regresó a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la neutropenia ocurrió en el 17% de los pacientes y fue Grado 3 en el 9% de los pacientes y  $\geq$  Grado 4 en el 3%.

Se informó la neutropenia como un evento serio en < 1% de los pacientes y < 1% de los pacientes discontinuaron debido a la neutropenia. La incidencia de neutropenia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (18%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (6%). La incidencia de neutropenia  $\geq$  Grado 3 también fue más alta en los

Miriam Patricia Juárez  
Apothecaria

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



pacientes con mieloma múltiple (14%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (4%) [ver Advertencias y Precauciones].

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

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

#### **Pirexia**

La pirexia ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) se informó como un evento adverso para el 34% de los pacientes. El evento fue Grado 3 en el 3% y  $\geq$  Grado 4 en <1%. Se informó la pirexia como un evento adverso serio en el 6% de los pacientes y llevó a la discontinuación de BORMIB en <1% de los pacientes. La incidencia de pirexia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (37%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (19%). La incidencia de pirexia  $\geq$  Grado 3 fue del 3% en los pacientes con mieloma múltiple en comparación con el 1% de los pacientes con linfoma de células del manto.

#### **Infección del Virus del Herpes**

Los médicos deben considerar el uso de profilaxis antiviral en sujetos tratados con BORMIB. En los estudios randomizados de mieloma múltiple no tratado previamente y recidivante, la reactivación de las infecciones del virus herpes zoster fue más frecuente en los sujetos tratados con BORMIB (13%) que en los grupos de control (4-5%). Se observó herpes simplex en 2-8% de los sujetos tratados con BORMIB y en 1-5% en los grupos de control. En el estudio de mieloma múltiple no tratado previamente, la reactivación del virus herpes zoster en el grupo tratado con BORMIB, melfalán y prednisona fue menos frecuente en sujetos que recibían terapia antiviral profiláctica (3%) que en sujetos que no recibieron terapia antiviral profiláctica (17%). En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos raros de meningoencefalitis por herpes y herpes oftálmico.

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

Los datos de seguridad de los estudios fase 2 y 3 de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  dosis de BORMIB dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días en 1163 pacientes con mieloma múltiple (N=1008) y linfoma de células del manto (N=155) se integraron y tabularon. En estos estudios, el perfil de seguridad de BORMIB fue similar en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto.

En el análisis integrado, los eventos adversos más comúnmente informados fueron las condiciones asténicas (incluyendo fatiga, malestar y debilidad) (64%), náuseas (55%), diarrea (52%), constipación (41%), neuropatía periférica NEC (incluyendo neuropatía periférica sensorial y neuropatía periférica agravada) (39%), trombocitopenia y disminución del apetito (incluyendo anorexia) (36% cada uno), pirexia (34%), vómitos (33%) y anemia (29%). El veinte

Miriam Patricia Juárez  
Aprobada

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



por ciento (20%) de los pacientes experimentaron al menos 1 episodio de toxicidad  $\geq$  Grado 4, más comúnmente trombocitopenia (5%) y neutropenia (3%).

#### **Eventos Adversos Serios Adicionales a partir de Estudios Clínicos y con Posterioridad a la Comercialización**

3797

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

**Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo:** Coagulación intravascular diseminada, linfopenia, leucopenia

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

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

**Trastornos visuales:** Diplopía, y visión borrosa, infección conjuntival, irritación

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

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

**Trastornos hepatobiliares:** Colestasis, hemorragia hepática, hiperbilirubinemia, trombosis de la vena porta, hepatitis, insuficiencia hepática

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

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

**Complicaciones del procedimiento, envenenamiento y lesión:** Fractura de huesos, hematoma subdural, complicación relacionada con el catéter,

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

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

**Trastornos psiquiátricos:** Agitación, confusión, cambio del estado mental, trastorno psicótico, idea de suicidio.

Miriam Patricia Juárez  
Apodrecida

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



3797

**Trastornos urinarios y renales:** Cálculos renales, hidronefrosis bilateral, espasmo de vejiga, hematuria, cistitis hemorrágica, Incontinencia urinaria, retención urinaria, insuficiencia renal (aguda y crónica), nefritis glomerular proliferativa.

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

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

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

**Experiencia Post-Marketing**

A continuación se listan las reacciones adversas a la droga clínicamente significativas si no han sido informadas anteriormente.

Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan los porcentajes de reporte de reacciones adversas a la droga de la experiencia post-marketing mundial con BORMIB. Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan porcentajes de reporte y no se pueden hacer cálculos precisos de incidencia. Las reacciones adversas a la droga se clasifican por frecuencia, usando la siguiente convención: Muy comunes (>1/10), comunes (>1/100 y < 1/10), poco comunes (>1/1000 y < 1/100), raros (> 1/10.000 y <1 /1000), muy raros (< 1/10.000, incluyendo reportes aislados).

**Tabla 9: Reportes Post-marketing de Reacciones Adversas**

**Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo**

Coagulación intravascular diseminada	Raro
<b>Trastornos Cardíacos</b>	
Bloqueo atrioventricular completo, taponamiento cardíaco	Raro
<b>Trastornos auditivos y laberínticos</b>	
Sordera bilateral	Raro
<b>Trastornos Oculares</b>	
Herpes oftálmico	Raro
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	
Colitis isquémica, pancreatitis aguda	Raro
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	
Meningoencefalitis de herpes	Raro
<b>Trastornos del Sistema Inmune</b>	
Angioedema	Raro
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	
Encefalopatía, neuropatía autonómica	Raro

Miriam Patricia Juárez  
Aprobada

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

Trastornos respiratorios, torácicos y  
mediastínicos

Enfermedad pulmonar infiltrativa Raro  
aguda difusa Raro

Hipertensión pulmonar

Desordenes en Piel y tejidos Muy Raro  
subcutaneos

Síndrome de Stevens-Johnson y  
necrosis



3797

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los estudios farmacológicos sobre la seguridad cardiovascular en monos demostraron que se asocian las dosis letales IV con disminuciones en la presión arterial, aumentos en la frecuencia cardíaca, aumentos en la contractilidad y por último hipotensión terminal. En los monos, las dosis de 3,0 mg/m<sup>2</sup>son superiores (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión progresiva que comenzó a la hora y progresó hasta la muerte a las 12 -14 horas luego de la administración.

Durante los ensayos clínicos, no se reportaron casos de sobredosis con BORMIB. En adultos se han administrado dosis únicas de hasta 2,0 mg/m<sup>2</sup> por semana. Ante el caso de una sobredosis se deberán controlar los signos vitales del paciente y proporcionar cuidado auxiliar adecuado a fin de mantener la presión arterial y temperatura corporal (ver PRECAUCIONES Y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)

No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con BORMIB

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6688/2247

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

-Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C.

BORMIB ya reconstituido deberá administrarse dentro de las ocho horas de su preparación.

### **PRESENTACIÓN**

Se presenta en viales de 10 mL envasados individualmente en estuches, que contienen 3,5 mg de BORMIB en forma de un polvo o pasta blanca a blanquecina.

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD. LORENA N. DURANTE  
Farmacéutica M.N: 13.291  
Directora Técnica

Miriam Patricia Juárez  
Acreditada



Certificado N°:

Laboratorios Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Nazarre 3446 – C.A.B.A.

3797

Última revisión

Miriam Patricia Juárez  
ApoDERADA

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



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006842-11-1

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3797, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIOS ASPEN S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BORMIB.

§ Nombre/s genérico/s: BORTEZOMIB.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE.

Nombre Comercial: BORMIB.

Clasificación ATC: L01XX32

∩



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO COMO MONOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DEL MIELOMA MULTIPLE EN PROGRESION EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO PREVIAMENTE AL MENOS UN TRATAMIENTO Y QUE HAN SIDO SOMETIDOS O NO SON CANDIDATOS AL TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA.

Concentración/es: 3.5 mg de BORTEZOMIB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

CADA AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO CONTIENE:

Genérico/s: BORTEZOMIB 3.5 mg.

Excipientes: MANITOL 35.00 mg.

CADA FRASCO AMPOLLA DE SOLVENTE CONTIENE:

Genérico/s:----- .

J

Excipientes: SOLUCION FISIOLOGICA 3.5 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: EV RAPIDA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO TIPO I CON TAPON DE GOMA BROMOBUTILO Y PRECINTO DE AL + AMPOLLA VIDRIO (I) INCOLORO.

Presentación: ENVASE CONTENIENDO UNA FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE.

Contenido por unidad de venta: ENVASE CONTENIENDO UNA FRASCO AMPOLLA CON LIOFILIZADO CON SU CORRESPONDIENTE AMPOLLA DE SOLVENTE.

h



**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

Período de vida Útil: 24 meses.

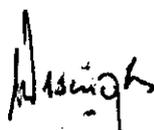
Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIOS ASPEN S.A. el Certificado N° 57451, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 05 JUN 2014 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

**3797**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
Sub Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.