



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

DISPOSICIÓN N° 3165

BUENOS AIRES, 22 ABR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000601-15-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BORATER / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,50 mg, aprobada por Certificado N° 57.366.

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92

Rp.
f.



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

"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° 3165

(t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que a fojas 343 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 208 a 233, 243 a 268 y 278 a 303, los proyectos de rótulos de fojas 234 a 235, 269 a 270 y 304 a 305, y la información para el paciente de fojas 236 a 242, 271 a 277 y 306 a 312, desglosando de fojas 208 a 233, 234 a 235 y 236 a 242, para la Especialidad Medicinal denominada BORATER / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,50 mg, propiedad de la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., anulando los anteriores.

Rp.
f.



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

DISPOSICIÓN N° 3 1 6 5

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.366 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 copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese. PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000601-15-8

DISPOSICIÓN N° **3 1 6 5**

Jfs

Rp. 1

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

d



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

22 ABR 2015

3165



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BORATER®
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

1. ¿Qué es BORATER® y para qué se utiliza?

BORATER® contiene el principio activo Bortezomib, un "inhibidor proteasómico". Los proteasomas juegan un papel importante en el control del funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer, interfiriendo con su funcionamiento.

BORATER® se utiliza en el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple (un cáncer de la médula ósea) en pacientes mayores de 18 años:

- Solo o junto con los medicamentos doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona, para pacientes cuya enfermedad está empeorando (en progresión) después de recibir al menos un tratamiento previo y para aquellos pacientes cuyo trasplante de células precursoras de la sangre no funcionó o no es adecuado.
- En combinación con los medicamentos melfalán y prednisona, para pacientes cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y no sea adecuado que reciban altas dosis de quimioterapia previa a un trasplante de células precursoras de la sangre.
- En combinación con los medicamentos dexametasona o dexametasona junto con talidomida, en pacientes cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y que reciben altas dosis de quimioterapia previa a un trasplante de células precursoras de la sangre (tratamiento de inducción).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

Farm. Argelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3165



BORATER® se utiliza en el tratamiento de pacientes con Linfoma de células del manto (un cáncer de los ganglios linfáticos) en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina IV y prednisona oral, en pacientes mayores de 18 años.

2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar **BORATER®**?

No utilice **BORATER®** si:

- Es alérgico (hipersensible) al Bortezomib o a cualquiera de los demás componentes de **BORATER®**, incluidos en el ítem 7.
- Si tiene problemas graves de corazón o pulmón.

Tenga especial cuidado con **BORATER®**.

Informe a su médico si presenta:

- Número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Problemas de hemorragia y/o bajo número de plaquetas en sangre.
- Diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos.
- Antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento.
- Problemas de riñón.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave (problemas de hígado).
- 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 en el cuerpo).
- Síntomas de síndrome de lisis tumoral, como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión y dificultad para respirar.
- Pérdida de memoria, alteraciones del pensamiento, dificultad para andar o pérdida de visión. Pueden ser signos de una infección grave del cerebro y su médico puede aconsejar realizar más pruebas y hacer un seguimiento.

Deberá realizarse de forma regular un análisis de sangre antes y durante el tratamiento con **BORATER®** para comprobar el recuento de las células de la sangre de forma regular.

BORATER® no se debe utilizar en niños y adolescentes debido a que aún no se conoce el efecto en estos.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Josefina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3 1 6 5



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

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

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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 infección por VIH.
- Rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias.
- Carbamazepina, fenitoína o fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia.
- Hierba de San Juan, utilizada para la depresión u otras indicaciones.
- Antidiabéticos orales.

Embarazo y lactancia:

No debe utilizar **BORATER®** si está embarazada o no se sabe si lo sea claramente necesario.

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

No debe amamantar mientras esté utilizando **BORATER®**. Consulte a su médico cuando es seguro reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.

Talidomida causa defectos de nacimiento y muerte del feto. Cuando **BORATER®** se administre en combinación con talidomida se debe seguir el programa de prevención del embarazo de talidomida (consultar el prospecto de talidomida).

Conducción y uso de máquinas:

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorge Ferrini
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3165



3. ¿Cómo utilizar **BORATER®**?

Su médico le indicará la dosis de **BORATER®** de acuerdo a su altura y peso (superficie corporal).

La dosis de inicio habitual es de 1,3 mg/m² de superficie corporal.

Su médico puede modificar la dosis y el número total de ciclos dependiendo de su respuesta al tratamiento, de la aparición de ciertos efectos adversos y de su situación de base (p. ej., problemas del hígado).

BORATER® puede ser administrado en 2 formas: inyección subcutánea o intravenosa (IV).

- **BORATER®** es inyectado en forma subcutánea debajo de la piel.
- **BORATER®** es inyectado en una vena.
- **BORATER®** está contraindicado para la administración intratecal.

BORATER® puede ser dado como parte de una terapia de combinación o solo. Como muchos medicamentos para el cáncer, **BORATER®** es dado en ciclos. Un ciclo de terapia usualmente incluye el número de semanas en el que usted recibirá la droga y las semanas donde descansará y no recibirá la droga. La duración y el número de ciclos (semanas) depende de varios factores, incluyendo como responde el paciente al tratamiento y si ocurren efectos adversos.

Su médico discutirá su plan de tratamiento con usted. Su médico también le hablará sobre qué forma de recibir **BORATER®** (subcutánea o intravenosa) es mejor para usted. El esquema y dosis es el mismo para ambos.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **BORATER®**?

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

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

Farm. Jorgina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección



El tratamiento con **BORATER®** 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 **BORATER®**, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede experimentar una reducción en el número de:

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

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

- 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
- Diarrea
- 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 del funcionamiento de los riñones
- Sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento
- 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
- Conjuntivitis
- Hemorragias nasales

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

- Insuficiencia cardíaca
- Falla renal
- Problemas de coagulación sanguínea

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jocelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3 1 6 5



- 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
- Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria
- Hipersensibilidad
- Reacciones alérgicas
- Enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección
- Úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino
- Infecciones cutáneas
- Infección dental
- Dolor de los genitales, problemas para lograr una erección
- Trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección
- Reacciones y trastornos cutáneos
- Sangrado subcutáneo

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

- Problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho
- Rubor
- Cambios o anomalías de la función intestinal
- Hemorragia cerebral
- Reacción alérgica grave
- Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol
- Disminución del apetito
- Palidez de la piel
- Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre
- Reacción anormal a las transfusiones de sangre

Éstas no son todas las reacciones adversas de **BORATER®**. Consulte a su médico para obtener mayor información.

5. Sobredosificación con BORATER®

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con Bortezomib. En humanos, la sobredosificación fue asociada con un inicio agudo de hipotensión sintomático y trombocitopenia. En el evento de una sobredosis, los signos vitales del paciente deben ser monitoreados y debe proveerse un cuidado apropiado.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm.  Jorgelina Farrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3 1 6 5



6. Conservación de **BORATER®**

BORATER®, Polvo Liofilizado para Inyección, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento.

7. Información adicional de **BORATER®**

Composición de **BORATER®**:

El principio activo de **BORATER®** es Bortezomib. Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib. El otro componente es manitol.

Presentación de **BORATER®**

BORATER® / BORTEZOMIB 3,5 mg Polvo Liofilizado para Inyección:

Se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: infofvq@tuteur.com.ar o 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

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 57.366

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

ELABORADO EN: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. ~~Stefelina Fornili~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3 1 6 5



PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA

BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Industria argentina

Cada frasco ampolla de BORATER® contiene:
Bortezomib 3,5 mg. Excipientes: c.s.

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Certificado N°: 57.366

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. ~~Jorgelina~~ Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3 1 6 5



PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE

BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envases conteniendo 1 frasco ampolla

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Bortezomib 3,5 mg. Excipientes: Manitol.

BORATER®, Polvo Liofilizado para Inyección, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 57.366

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.

ELABORADO EN: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorge Ferrini
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3 1 6 5



PROYECTO DE PROSPECTO

BORATER®
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene: Bortezomib 3,5 mg. Excipientes: Manitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.
Código ATC: L01XX32

INDICACIONES

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

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

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

BORATER® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de células del manto.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina del proteasoma 26S en células de mamífero. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteasoma-ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo así la homeostasis entre las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis específica, lo que puede afectar múltiples

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. 1

cascadas de señalización en la célula. Esta interrupción de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos han demostrado que Bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas *in vitro*. Bortezomib causa un retraso en el crecimiento tumoral *in vivo* en modelos de tumores preclínicos, incluyendo el Mieloma Múltiple.

Farmacodinamia

Después de la administración dos veces por semana de dosis de Bortezomib de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² (n =12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (respecto al valor basal) en sangre entera se observó 5 minutos después de la administración del fármaco. La inhibición máxima comparable de la actividad del proteasoma 20S se observó entre las dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m². La inhibición máxima varió de 70% a 84% y de 73% a 83% para dos regímenes de dosis de 1mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

FARMACOCINÉTICA

Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², administrada a 24 pacientes con Mieloma Múltiple (n=12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias de Bortezomib (C_{max}) luego de la primera dosis (día 1) fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas máximas medias observadas variaron de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1 mg/m² y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m². La vida media de eliminación promedio del Bortezomib luego de múltiples dosis varió de 40 a 193 horas después de la dosis de 1 mg/m² y de 76 a 108 horas después de la dosis de 1,3 mg/m². El clearance corporal total medio fueron de 102 y 112 l/h luego de la primera dosis para la dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente, y variaron de 15 a 32 l/h después de las dosis siguientes para las dosis de 1 y 1,3 mg/m², respectivamente.

Después de un bolo intravenoso o de la inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² a pacientes con Mieloma Múltiple (n=14 para la administración intravenosa, n=17 para la vía subcutánea), la exposición sistémica total después de la administración de dosis repetidas (AUC_{última}) fue equivalente para la administración subcutánea e intravenosa. La C_{máx} después de la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue inferior a la intravenosa (223 ng/ml). La relación media geométrica del AUC_{última} fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% fueron 80,18% - 122,80%.

Distribución

El volumen de distribución medio de Bortezomib varió aproximadamente de 498 a 1884 l/m² luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con Mieloma Múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye ampliamente en los tejidos periféricos. La unión de Bortezomib a las proteínas plasmáticas promedió el 83% por sobre el rango de concentración de 100 a 1000 ng/ml.

Metabolismo

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

TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

datos plasmáticos agrupados de 8 pacientes a los 10 y 30 minutos después de la dosis indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con el fármaco original.

Eliminación

La media de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) 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 clearance corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 litros/hora para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

Poblaciones especiales

Edad

El análisis de los datos, luego de la primera dosis del Ciclo 1 (día 1) en 39 pacientes con Mieloma Múltiple que recibieron dosis intravenosas de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², mostraron que tanto el AUC dosis-normalizada como la C_{max} tienden a ser menores en pacientes más jóvenes. Los pacientes <65 años de edad (n=26) tuvieron medias de AUC dosis-normalizada y C_{max} media un 25% menores que los ≥65 años de edad (n=13).

Sexo

Los valores medios del AUC dosis-normalizadas y de la C_{max} fueron comparables entre varones (n=22) y mujeres (n=17) después de la primera dosis del Ciclo 1 para las dosis de 1 y 1,3 mg/m².

Raza

El efecto de la raza en la exposición a Bortezomib no pudo ser evaluada ya que la mayoría de los pacientes eran caucásicos.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática (Ver **Tabla 5** para la definición de insuficiencia hepática) sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluado en 60 pacientes con cáncer en un rango de dosis que oscilaron entre 0,5 a 1,3 mg/m². En comparación con los pacientes con función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no alteró el AUC dosis-normalizada de Bortezomib. Sin embargo, los valores medios de AUC dosis-normalizada se incrementaron en aproximadamente un 60% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Insuficiencia renal

Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal que se clasificaron de acuerdo a sus valores de clearance de creatinina (CrCl) en los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥ 60 ml/min/1,73 m², N=12), Leve (CrCl = 40-59 ml/min/1,73 m², N=10), Moderada (CrCl=20-39 ml/min/1,73 m², N=9), y Grave (CrCl < 20 ml/min/1,73 m², N=3). También se incluyó en el estudio un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis (N=8). Se administró a

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm.  Jorgelina Ferrini 3
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de Bortezomib dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC y C_{max} dosis-normalizada) fue comparable entre todos los grupos.

Uso pediátrico

No hay información disponible en pacientes pediátricos.

Citocromo P450

Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 en los microsomas de hígado humano, con valores IC₅₀>30 µM (>11,5 µg/ml). Bortezomib puede inhibir la actividad del 2C19 (IC₅₀=18 µM, 6,9 µg/ml) y aumentar la exposición a fármacos que son sustratos de esta enzima. Bortezomib no indujo la actividad del citocromo P450 3A4 y 1A2 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de **BORATER®** es de 1,3 mg/m². **BORATER®** se puede administrar por vía intravenosa a una concentración de 1 mg/ml, o por vía subcutánea a una concentración de 2,5 mg/ml.

Puede considerarse la repetición del tratamiento con **BORATER®** en pacientes con Mieloma Múltiple que han respondido previamente al tratamiento con **BORATER®** y que han tenido una recidiva por lo menos 6 meses después de terminar el tratamiento previo con **BORATER®**. El tratamiento puede iniciarse con la última dosis tolerada.

Cuando se administra por vía intravenosa, **BORATER®** se administra como una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos. **BORATER®** es para uso intravenoso o subcutáneo únicamente. **BORATER®** no debe ser administrado a través de otra vía.

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

Dosificación en pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona

BORATER® se administra en combinación con melfalán oral y prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas cada uno, como se muestra en la **Tabla 1**. En los ciclos 1-4, **BORATER®** se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En los ciclos 5-9, **BORATER®** se administra una vez a la semana (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

Tabla 1: Régimen de dosificación para pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo

BORATER® dos veces a la semana (Ciclos 1-4)												
Semana	1			2		3	4		5		6	
BORATER® (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
Melfalán (9 mg/m ²) Prednisona (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--	--	--	Período de descanso

TUTEUR S.A. S.R.L.
 ALBERTO P. BARRIOS
 APODERADO

Farm. Argelina Ferrini
 4
 Farm. Argelina Ferrini S.A.C.I.B.A.

BORATER® una vez a la semana (Ciclos 5-9 cuando es utilizado en combinación con melfalán y prednisona)												
Semana	1			2		3	4		5		6	
BORATER® (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	--	Día 8	--	Período de descanso	Día 22	--	Día 29	--	Período de descanso
Melfalán (9 mg/m ²) Prednisona (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--	--	--	Período de descanso

Modificaciones de la dosis de BORATER® cuando se administra en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar cualquier ciclo de tratamiento con **BORATER®** en combinación con melfalán y prednisona:

- El recuento de plaquetas debe ser al menos de $70 \times 10^9/l$ y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser al menos $1,0 \times 10^9/l$.
- Las toxicidades no hematológicas deben haber resuelto a Grado 1 o al nivel en condiciones iniciales.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis durante ciclos de tratamiento de BORATER® en combinación con melfalán y prednisona

Toxicidad	Modificación de la dosis o retraso
Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se observa en el ciclo previo neutropenia o trombocitopenia Grado 4 prolongadas, o trombocitopenia con sangrado.	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el siguiente ciclo.
Si el recuento de plaquetas es $\leq 30 \times 10^9/l$ o el RAN es $\leq 0,75 \times 10^9/l$ en una dosis diaria de BORATER® (excepto en el día 1).	Suspender la dosis de BORATER® .
Si varias dosis de BORATER® son suspendidas en ciclos consecutivos debido a toxicidad.	Reducir la dosis de BORATER® en un nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$).
Toxicidad no hematológica Grado ≥ 3	Suspender el tratamiento con BORATER® hasta que los síntomas de toxicidad hayan disminuido a Grado 1 o al nivel basal. Luego, BORATER® puede ser reiniciado con una reducción de dosis de un nivel (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para el dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con BORATER® , suspender o modificar la dosis de BORATER® como se describe en la Tabla 4 .

Para obtener información adicional sobre melfalán y prednisona, ver los respectivos prospectos.

Dosificación en pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción)

Tratamiento de combinación con dexametasona

BORATER® se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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 período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.L.A.

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 **BORATER®**.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

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

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 **BORATER®**.

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 3**).

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 3: Dosificación en pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

BORATER® + Dexametasona	Ciclos 1 a 4			
	Semana	1	2	3
	BORATER® (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso
Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	

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

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

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

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

Consultar la **Tabla 4** para los ajustes de dosis de **BORATER®** en caso de neuropatía.

Además, cuando **BORATER®** 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 de sus respectivos prospectos.

Dosificación en Linfoma de células del manto sin tratamiento previo

BORATER® (dosis de 1,3 mg/m²) se administra por vía intravenosa en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina IV y prednisona oral (VcR-CAP) durante seis ciclos de tratamiento de 3 semanas según se indica en la **Tabla 4**. **BORATER®** se administra primero, seguido por rituximab. **BORATER®** se administra dos veces a la semana durante dos semanas (Días 1, 4, 8 y 11) seguido de un período de descanso de 10 días (Días 12-21). En los pacientes que presenten una respuesta documentada por primera vez en el ciclo 6, se recomienda la administración de 2 ciclos adicionales de VcR-CAP. Deben transcurrir por lo menos 72 horas entre la administración de dosis consecutivas de **BORATER®**.

Tabla 4: Pauta posológica para pacientes con Linfoma de células del manto sin tratamiento previo

BORATER® dos veces a la semana (Seis ciclos de 3 semanas)^a								
Semana	1				2		3	
BORATER® (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 4	--	Día 8	Día 11	Período de descanso
Rituximab (375 mg/m ²) Ciclofosfamida (750 mg/m ²) Doxorubicina (50 mg/m ²)	Día 1	--	--			--	--	Período de descanso
Prednisona (100 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	--	--	Período de descanso

^a La dosis puede continuar por 2 ciclos más (un total de 8 ciclos) si la respuesta se observa por primera vez en el ciclo 6.

Lineamientos sobre la modificación de la dosis de BORATER® administrado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona

Antes del primer día de cada ciclo (otro que no sea el ciclo 1):

- El recuento de plaquetas debe ser al menos 100 x 10⁹/l y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser al menos 1,5 x 10⁹/l
- La hemoglobina debe ser al menos 8 g/dl (al menos 4,96 mmol/l)
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a Grado 1 o situación inicial

El tratamiento con **BORATER®** deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad hematológica o no hematológica de Grado 3, excluida la neuropatía (ver **Tabla 6** y **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**). Ver la **Tabla 5** por los ajustes de dosis.

Tabla 5: Modificaciones de la dosis en los Días 4, 8 y 11 durante ciclos de tratamiento combinado de BORATER®, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
Toxicidad Hematológica: Neutropenia de Grado 3 o superior, o recuento de plaquetas que no sea igual o superior a 25 x 10 ⁹ /l	Interrumpir el tratamiento de BORATER® por hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC igual o superior a 0,75 x 10 ⁹ /l y un recuento de plaquetas igual o superior a 25 x 10 ⁹ /l. • Suspender BORATER® si la toxicidad no se resuelve después de haber interrumpido

TUTEUR S.A. S.1.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A. S.1.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
 APODERADO

Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
	<p>BORATER®.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si la toxicidad se resuelve de manera tal que el paciente posee un ANC igual o superior a $0,75 \times 10^9/l$ y un recuento de plaquetas igual o superior a $25 \times 10^9/l$, la dosis de BORATER® se debe reducir en 1 nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$)
Toxicidades no hematológicas de Grado 3 o mayores	<p>Interrumpir el tratamiento de BORATER® hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede reiniciar el tratamiento con BORATER® con una reducción de un nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$).</p> <p>Para el dolor neuropático relacionado con BORATER® y/o la neuropatía periférica, mantener o modificar BORATER® como se explica en la Tabla 6.</p>

Para obtener información con respecto a rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, ver sus respectivos prospectos.

Dosificación y modificaciones de la dosis para Mieloma Múltiple recurrente y Linfoma de células del manto recurrente

BORATER® (dosis de $1,3 \text{ mg/m}^2$) se administra dos veces a la semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido de un período de descanso de 10 días (días 12-21). Para extender la terapia a más de 8 ciclos, **BORATER®** puede administrarse con el esquema estándar o, para Mieloma múltiple recurrente, según un esquema de mantenimiento de una dosis semanal durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22) seguido de un período de descanso de 13 días (días 23 a 35). Deben transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

Los pacientes con Mieloma Múltiple que hayan respondido previamente al tratamiento con **BORATER®** (solo o en combinación) y que hayan tenido una recidiva por lo menos 6 meses después del tratamiento previo con **BORATER®**, pueden comenzar el tratamiento con **BORATER®** en la última dosis tolerada. Los pacientes que repiten el tratamiento reciben **BORATER®** dos veces a la semana (días 1, 4, 8 y 11) cada tres semanas durante un máximo de 8 ciclos. Deben transcurrir por lo menos 72 horas entre la administración de dosis consecutivas de **BORATER®**. **BORATER®** puede administrarse como único agente o en combinación con dexametasona.

La terapia con **BORATER®** debe ser suspendida al inicio de cualquier toxicidad Grado 3 no hematológica o Grado 4 hematológica excluyendo la neuropatía como se discute a continuación (Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**). Una vez que los síntomas de toxicidad han sido resueltos, la terapia con **BORATER®** se puede reanudar con una reducción de la dosis del 25% (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con **BORATER®**, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Modificaciones de la dosis para la neuropatía periférica

Puede considerarse comenzar con **BORATER®** por vía subcutánea en los pacientes con neuropatía periférica preexistente o con alto riesgo de padecerla. Los pacientes con neuropatía periférica preexistente deben ser tratados con **BORATER®** solo luego de una evaluación riesgo-beneficio.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
 APODERADO

Farm. *[Firma]* Argelina Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Los pacientes que experimenten una nueva neuropatía periférica o el empeoramiento de ésta durante el tratamiento con **BORATER®** pueden requerir una disminución de la dosis y/o un esquema de dosis menos intenso.

Los lineamientos de la dosis o del esquema de modificación para pacientes que experimenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados a **BORATER®** se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Modificación de la dosis recomendada para pacientes con dolor neuropático o neuropatía periférica motora o sensitiva relacionados a **BORATER®**

Gravedad de la Neuropatía Periférica Signos y Síntomas*	Modificación de la Dosis y Régimen
Grado 1 (asintomático, pérdida de los reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función.	Ninguna acción.
Grado 1 con dolor o Grado 2 [síntomas moderados; limitación en las actividades instrumentales de la vida diaria (AVD)**].	Reducir la dosis de BORATER® a 1 mg/m ² o modificar la pauta de tratamiento de BORATER® a 1,3 mg/m ² una vez a la semana.
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación del autocuidado en las AVD***) (Actividades de la vida diaria).	Suspender la terapia con BORATER® . Cuando la toxicidad haya sido resuelta reiniciar con una dosis reducida de BORATER® de 0,7 mg/m ² una vez a la semana.
Grado 4 consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente y/o neuropatía autónoma grave	Discontinuar BORATER® .

*Graduación basada en los Criterios Comunes de Toxicidad (CTCAE v4,0).

**AVD instrumentales: referidas a la preparación de comidas, compras de comestibles o ropa, uso del teléfono, manejo del dinero, etc.

***AVD de autocuidado: referidas a bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, ir al baño, tomar medicamentos, sin postración en la cama.

Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada

BORATER® se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg /m² 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 **BORATER®**.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con **BORATER®**, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de **BORATER®**.

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

BORATER® se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de área de superficie corporal, dos veces por 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 **BORATER®**.

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 **BORATER®**.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. Jorgelina Ferrini

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de la dosis inicial y deben ser tratados según la dosis recomendada de **BORATER®**. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben iniciar el tratamiento con **BORATER®** con una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo, y se puede considerar un aumento de la dosis subsiguiente de 1,0 mg/m² o una posterior reducción de la dosis de 0,5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (Ver **Tabla 7**).

Tabla 7: Modificación de la dosis inicial recomendada de BORATER® en pacientes con insuficiencia hepática

Insuficiencia hepática	Nivel de Bilirrubina	Niveles de SGOT (AST)	Modificación de la Dosis Inicial
Leve	≤ 1,0x LSN	> LSN	Ninguna
	> 1,0x – 1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5x – 3x LSN	Cualquiera	Reducir la dosis de BORATER® a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m ² o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en base a la tolerancia del paciente.
Grave	> 3x LSN	Cualquiera	

SGOT: transaminasa glutámico oxalacética sérica.

AST: aspartatoaminotransferasa.

LSN: límite superior del rango normal.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina [ClCr] > 20 ml/min/1,73 m²), 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 (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²). Se debe administrar **BORATER®** después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de bortezomib (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Dosificación en pacientes de edad avanzada

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años.

No hay estudios sobre el uso de **BORATER®** 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 lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de **BORATER®** no ha sido establecida en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
 APODERADO

Farm. Josefina Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Precauciones en la administración

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

En la administración subcutánea, los sitios de inyección (muslo o abdomen) deben ser rotados. Las nuevas inyecciones deben ser administradas alejadas del sitio anterior y nunca en zonas donde el sitio esté sensible, lesionado, eritematoso o endurecido.

Si se producen reacciones locales en el sitio de inyección después de la administración subcutánea de **BORATER®**, se puede administrar una solución menos concentrada de **BORATER®** (1 mg/ml en lugar de 2,5 mg/ml) por vía subcutánea. Como alternativa, se puede considerar la vía de administración intravenosa.

BORATER® es un antineoplásico. Deben ser considerados los procedimientos para el manejo y disposición adecuados.

Reconstitución / Preparación para la administración intravenosa y subcutánea

Debe utilizarse técnica aséptica apropiada. Reconstituir **sólo con solución de cloruro de sodio 0,9%**. El producto reconstituido debe ser una solución clara e incolora.

Diferentes volúmenes de cloruro de sodio de 0,9% son utilizados para la reconstitución del producto para las diferentes vías de administración. La concentración de la solución reconstituida de **BORATER®** para la administración subcutánea (2,5 mg/ml) es mayor a la concentración de la solución reconstituida para la administración intravenosa (1 mg/ml). **Debido a que cada vía de administración posee una concentración diferente de la solución reconstituida, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.**

Cada frasco de **BORATER®** de 3,5 mg se debe reconstituir con el volumen de cloruro de sodio 0,9% que se describe a continuación en base a la vía de administración (**Tabla 8**):

Tabla 8: Volúmenes de reconstitución y concentraciones finales para la administración intravenosa y subcutánea

Vía de administración	BORATER® (mg/fco)	Diluyente (cloruro de sodio 0,9%)	Concentración final de BORATER® (mg/ml)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 ml	1 mg/ml
Subcutánea	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

La dosis debe ser individualizada para evitar la sobredosis. Después de determinar el área de superficie corporal (ASC) en metros cuadrados, utilizar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (ml) de **BORATER®** reconstituido a ser administrado:

- **Administración intravenosa (1 mg/ml)**

$$\frac{\text{Dosis de } \mathbf{BORATER^{\circ}} \text{ (mg/m}^2\text{) x ASC (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/ml}} = \text{Volumen total (ml) de } \mathbf{BORATER^{\circ}} \text{ a ser administrado}$$

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
 APODERADO

Farm. 
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

• **Administración subcutánea (2,5 mg/ml)**

$$\frac{\text{Dosis de BORATER® (mg/m}^2\text{) x ASC (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/ml}} = \text{Volumen total (ml) de BORATER® a ser administrado}$$

Los productos de administración parenteral deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y coloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si se observa coloración o partículas, el producto reconstituido no debe ser utilizado.

Estabilidad

Los frascos sin abrir de **BORATER®** son estables hasta la fecha indicada en el envase cuando se almacenan en el envase original protegido de la luz.

BORATER® no contiene conservantes antimicrobianos. **BORATER®** reconstituido debe ser administrado dentro de las 8 horas de preparación. Cuando se reconstituye según las instrucciones, **BORATER®** puede ser almacenado a 25°C. El producto reconstituido puede ser almacenado en el frasco original y/o jeringa hasta el momento de la administración.

CONTRAINDICACIONES

Bortezomib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (exceptuando las reacciones locales) a Bortezomib, al boro o al manitol. Las reacciones incluyeron reacciones anafilácticas (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Bortezomib está contraindicado en pacientes con enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, consultar sus respectivos prospectos para contraindicaciones adicionales.

Bortezomib está contraindicado para la administración intratecal. Han ocurrido eventos fatales con la administración intratecal de Bortezomib.

ADVERTENCIAS

Administración intratecal

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Bortezomib.

Bortezomib 3,5 mg polvo liofilizado para inyección se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Bortezomib no se debe administrar por vía intratecal.

Neuropatía periférica

El tratamiento con Bortezomib puede producir neuropatía periférica predominantemente sensorial; sin embargo, se han reportado casos severos de neuropatía periférica sensorial y motora. Los pacientes con síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o sensación de ardor en pies y manos) y/o signos de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento de la neuropatía periférica (incluyendo Grado ≥ 3) durante el tratamiento con Bortezomib. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de neuropatía periférica, tales como sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En un estudio de fase 3 de Mieloma Múltiple recurrente comparando Bortezomib subcutáneo con intravenoso, la incidencia

de neuropatía periférica Grado ≥ 2 fue del 24% para la vía subcutánea y del 39% para la administración intravenosa. Se produjo neuropatía periférica Grado ≥ 3 en el 6% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 15% en el grupo de tratamiento intravenoso. Puede considerarse la administración subcutánea en pacientes con neuropatía periférica preexistente o con riesgo elevado.

Debe considerarse en los pacientes que experimenten neuropatía periférica o el empeoramiento de ésta durante el tratamiento con Bortezomib, la reducción de la dosis y/o un esquema de dosis menos intenso (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En un estudio de fase 3 de Mieloma Múltiple recurrente de Bortezomib versus dexametasona, una mejora o resolución de la neuropatía periférica fue reportado en el 48% de los pacientes con neuropatía periférica Grado ≥ 2 luego del ajuste de dosis o suspensión. La mejora o resolución de la neuropatía periférica fue reportado en el 73% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a neuropatía Grado ≥ 2 o que presentaron neuropatía periférica Grado ≥ 3 en la fase 2 del estudio de Mieloma Múltiple. El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no ha sido estudiado en Linfoma de células del manto.

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 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.

Hipotensión

El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones fueron de carácter leve a moderado y fueron observadas 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 necesitaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata 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 debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicamentos conocidos por estar asociados con la hipotensión y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática / postural puede incluir un ajuste de los medicamentos antihipertensivos, hidratación y la 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.

Toxicidad cardíaca

Durante la terapia con Bortezomib se ha observado desarrollo o exacerbación aguda de insuficiencia cardíaca congestiva y aparición de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, incluyendo reportes en pacientes sin factores de riesgo de disminución del volumen de eyección del ventrículo izquierdo. Los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o con factores de riesgo

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. 
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

deben ser monitoreados de cerca. En el estudio de Mieloma Múltiple recurrente de Bortezomib y dexametasona, la incidencia de desórdenes cardíacos relacionados al tratamiento fue del 8% y 5% en los grupos tratados con Bortezomib y dexametasona, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas indicativas de insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico) fue $\leq 1\%$ para cada reacción individual en el grupo del Bortezomib. En el grupo de dexametasona la incidencia fue $\leq 1\%$ para la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia cardíaca congestiva; no hubo reportes de reacciones de edema pulmonar agudo, edema pulmonar o shock cardiogénico. Se han observado casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; la causalidad no ha sido establecida.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma

En ensayos clínicos hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT, la causalidad no ha sido establecida.

Toxicidad pulmonar

Se ha observado, en pacientes en tratamiento con Bortezomib, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial o infiltración pulmonar. Algunos de estos eventos han sido fatales. 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 un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) por infusión continua con daunorubicina y Bortezomib para el tratamiento de leucemia mieloide aguda recidivante murieron por SDRA temprano en el curso de la terapia. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) por infusión continua, más de 24 horas.

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

En el caso de síntomas cardiopulmonares nuevos o agravados (por ejemplo, tos, disnea), considerar la interrupción del tratamiento con Bortezomib hasta que no se lleve a cabo una evaluación diagnóstica inmediata y completa.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se ha observado Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible [SEPR, anteriormente denominado Leucoencefalopatía Posterior Reversible (LPR)] en pacientes tratados con Bortezomib. El SEPR es un desorden neurológico raro y reversible, que se puede presentar con convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones neurológicas y visuales. Las imágenes cerebrales, preferentemente por RMN (Resonancia Magnética Nuclear), se utilizan para confirmar el diagnóstico. En los pacientes que desarrollen SEPR, el tratamiento con Bortezomib debe discontinuarse. No se conoce si es seguro el reinicio del tratamiento con Bortezomib en pacientes que hayan experimentado previamente SEPR.

TUTEUR S.A.C.I.F.A.

ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. Jorge Ferrini
Co-Director Técnico
TUTEUR S.A.C.I.F.A.

Toxicidad gastrointestinal

El tratamiento con Bortezomib puede provocar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**), que a veces requieren el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos. Puede ocurrir íleo. Para prevenir la deshidratación se debe administrar reemplazo de fluidos y electrolitos. Interrumpir Bortezomib ante síntomas graves.

Trombocitopenia / Neutropenia

Bortezomib está asociado con trombocitopenia y neutropenia que siguen un patrón cíclico con nadires que ocurren después de la última dosis de cada ciclo y con una recuperación típica antes del inicio del ciclo posterior. El patrón cíclico de plaquetas y neutrófilos disminuye y la recuperación se mantuvo constante en los estudios de Mieloma múltiple y Linfoma de células del manto, sin evidencia de trombocitopenia o neutropenia acumulativas en los regímenes de tratamiento estudiados.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) se deben supervisar con frecuencia durante el tratamiento con Bortezomib. Los recuentos de plaquetas deben medirse antes de cada dosis de Bortezomib. Ajustar la dosis/pauta posológica para trombocitopenia (ver **Tablas 2 y 5 y POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se ha presentado hemorragia gastrointestinal e intracerebral durante trombocitopenia en relación con Bortezomib. Prestar apoyo con transfusiones y cuidados paliativos según los lineamientos publicados.

En el estudio de mieloma múltiple recurrente con agente único que comparó Bortezomib frente a dexametasona, el nadir del recuento medio de plaquetas medido, fue aproximadamente el 40% del valor basal. La gravedad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la **Tabla 9**. En el estudio de Bortezomib versus dexametasona en Mieloma Múltiple recurrente, la incidencia de sangrado (Grado ≥ 3) fue del 2% en el grupo tratado con Bortezomib y $< 1\%$ en el grupo tratado con dexametasona.

Tabla 9: Gravedad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento en el estudio de Bortezomib versus dexametasona en Mieloma Múltiple recurrente

Recuento de plaquetas previo al tratamiento*	Número de pacientes (N = 331)**	Número (%) de pacientes con recuento de plaquetas $< 10.000/\mu\text{l}$	Número (%) 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%)

*Recuento basal de plaquetas $50.000/\mu\text{l}$.

**Faltaron los datos al inicio para un paciente.

En el estudio combinado de Bortezomib con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP) en pacientes con Linfoma de células del manto sin tratamiento previo, la incidencia de trombocitopenia (\geq Grado 4) fue del 32% frente al 1% para el grupo de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) según se indica en la **Tabla 12**. La incidencia de eventos hemorrágicos (\geq Grado 3) fue del 1% en el grupo de VcR-CAP (3 pacientes) y $< 1\%$ en el grupo de R-CHOP (1 paciente).

Se realizaron transfusiones de plaquetas al 23% de los pacientes del grupo de VcR-CAP y al 3% de los pacientes del grupo de R-CHOP.

La incidencia de neutropenia (\geq Grado 4) fue del 70% en el grupo de VcR-CAP y del 52% en el grupo de R-CHOP. La incidencia de neutropenia febril (\geq Grado 4) fue del 5% en el grupo de VcR-CAP y del 6% en

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARROS
 APODERADO

Farm. ~~Jorge~~ ~~Ena~~ Ferrini
 Co-~~ordinadora~~ técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

el grupo de R-CHOP. Se proporcionó apoyo del factor de crecimiento mieloide a una tasa del 78% en el grupo de VcR-CAP y del 61% en el grupo de R-CHOP.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral ha sido reportado con el tratamiento con Bortezomib. Los pacientes con riesgo de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Toxicidad hepática

Casos de insuficiencia hepática aguda han sido reportados en pacientes en tratamiento con múltiples medicamentos concomitantes y con serias condiciones médicas de base. Se han reportado otras reacciones hepáticas incluyendo hepatitis, incremento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. Se debe interrumpir el tratamiento con Bortezomib para evaluar la reversibilidad. Hay información limitada sobre la reexposición en estos pacientes.

Reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bortezomib. En un estudio Fase III 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).

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 Bortezomib si se diagnostica LMP.

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.

PRECAUCIONES

Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el prospecto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Bortezomib. Cuando se administre con Talidomida, se precisa una particular atención tanto en los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo (ver *Uso en poblaciones específicas – Embarazo*).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARROS
APODERADO

Farm. ~~Vergelina Ferrini~~
Co. Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Interacciones medicamentosas

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.

Inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de ketoconazol, un fuerte inhibidor del CYP3A4, aumentó la exposición de Bortezomib en un 35% en 12 pacientes. Monitorear a los pacientes en busca de signos de toxicidad por Bortezomib y considerar una reducción de la dosis si Bortezomib debe ser administrado en combinación con un fuerte inhibidor del CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir).

Inhibidores del CYP2C19

La administración concomitante de omeprazol, un fuerte inhibidor del CYP2C19, no tuvo ningún efecto en la exposición de Bortezomib en 17 pacientes.

Inductores del CYP3A4

Se espera que la administración concomitante de rifampicina, un inductor fuerte del CYP3A4, disminuya la exposición de Bortezomib en al menos un 45%. Debido a que el estudio de interacción farmacológica (n=6) no fue diseñado para ejercer el máximo efecto de rifampicina en la farmacocinética de Bortezomib, pueden ocurrir disminuciones mayores al 45%.

La eficacia puede verse reducida cuando Bortezomib es administrado en combinación con inductores fuertes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan), por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Bortezomib con inductores fuertes del CYP3A4. La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede disminuir la exposición al Bortezomib de forma no predecible y debe ser evitada.

Dexametasona

La administración concomitante de dexametasona, un inductor débil del CYP3A4, no tuvo efecto en la exposición de Bortezomib en 7 pacientes.

Melfalán-prednisona

La administración concomitante de melfalán-prednisona aumentó la exposición a Bortezomib en un 17% en 21 pacientes. Sin embargo, es poco probable que este aumento sea 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 necesitar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

Uso en poblaciones específicas

Anticoncepción en hombre 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.

Embarazo

Embarazo Categoría D.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO P. BARRIOS
ACREDITADO

Farm. ~~Lucretia~~ *Lucretia* Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3165



Bortezomib no fue teratogénico en estudios preclínicos de desarrollo de toxicidad en ratas y conejos a la dosis más alta evaluada (0,075 mg/kg; 0,5 mg/m² en ratas y 0,05 mg/kg; 0,6 mg/m² en conejos) administrada durante la organogénesis. Las dosis son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m² en base al área de superficie corporal.

Las conejas preñadas que recibieron Bortezomib durante la organogénesis a una dosis de 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²), experimentaron pérdida postimplantación y disminución en el número de fetos vivos. Los fetos vivos de esta camada además mostraron disminuciones significativas en el peso fetal. La dosis es aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m² en base al área de superficie corporal.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si Bortezomib es utilizado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este medicamento, la paciente debe ser advertida sobre el riesgo potencial para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénicos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. 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 talidomida. Los pacientes que reciban Bortezomib en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de talidomida. Consultar el prospecto de talidomida para información adicional.

Lactancia

No se conoce si Bortezomib es excretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes por Bortezomib, se debe tomar la decisión de discontinuar el tratamiento o la lactancia, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de Bortezomib en niños no ha sido establecida.

Uso en pacientes de edad avanzada

De los 669 pacientes incluidos en el estudio de Mieloma Múltiple recurrente, 245 (37%) tenían 65 años de edad o más: 125 (38%) en el grupo tratado con Bortezomib y 120 (36%) en el grupo tratado con dexametasona. La mediana del tiempo hasta la progresión y la mediana de duración de la respuesta para los pacientes \geq 65 años fue mayor en Bortezomib en comparación con dexametasona (5,5 meses versus 4,3 meses; 8,0 meses versus 4,9 meses, respectivamente). En el grupo tratado con Bortezomib, el 40% (n=46) de los pacientes evaluables de edad \geq 65 experimentaron una respuesta (RC + RP) versus el 18% (n=21) en el grupo tratado con dexametasona. La incidencia de eventos de Grado 3 y 4 fue del 64%, 78% y 75% para los pacientes \leq 50, 51-64 y \geq 65 años de edad tratados con Bortezomib, respectivamente (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre los pacientes \geq 65 años y los pacientes más jóvenes tratados con Bortezomib; pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en pacientes mayores.

Pacientes con insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en mieloma múltiple y en los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a vigilancia estricta (ver **PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**)

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición de Bortezomib está aumentada en pacientes insuficiencia hepática moderada (bilirrubina \geq 1,5 – 3x LSN) y grave (bilirrubina $>$ 3x LSN). La dosis de inicio debe ser reducida en estos pacientes (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Farm. ~~Josefina Ferrini~~
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

Pacientes con diabetes

Durante ensayos clínicos, se reportaron casos de hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales. Los pacientes tratados con agentes antidiabéticos que reciban Bortezomib, pueden requerir un monitoreo cercano de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con Bortezomib.

Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* utilizando células de ovario de hámster chino. Bortezomib no fue genotóxico cuando fue evaluado en un ensayo de mutagenicidad *in vitro* (Test de Ames) e *in vivo* en un ensayo de micronúcleos en ratones.

No se realizaron estudios de fertilidad con Bortezomib, pero se ha realizado la evaluación de tejidos reproductivos en estudios de toxicidad general. En un estudio de toxicidad en ratas de 6 meses, se observaron efectos degenerativos en el ovario a dosis $\geq 0,3 \text{ mg/m}^2$ (una cuarta parte de la dosis clínica recomendada), y se produjeron cambios degenerativos en los testículos a dosis de $1,2 \text{ mg/m}^2$. Bortezomib puede tener un efecto potencial sobre la fertilidad masculina y femenina.

Riesgo embriofetal

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib. Cuando Bortezomib fue administrado a conejos durante la organogénesis a una dosis aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de $1,3 \text{ mg/m}^2$ en base al área de superficie corporal, se observó pérdida postimplantación y disminución en el número de fetos vivos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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. Las reacciones adversas graves notificadas poco frecuentemente 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.

Resumen tabulado de reacciones adversas

A continuación se enumeran en la **Tabla 10** las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ 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.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
ALBERTO PARRAS
APODERADO

Farm. Josefina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

Tabla 10: Reacciones adversas en pacientes tratados con Bortezomib en monoterapia o en combinación

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Infección*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	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 no Especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia 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, 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*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, 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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
 APODERADO

Farm. Jergelma Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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	Temblores, Neuropatía periférica sensitivo-motora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia postherpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cialgia, 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*, 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, 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 cardíaco, Paro cardiorrespiratorio*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (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 cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Paro sinusal

TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.
 ALBERTO V. BARRIOS
 APODERADO

Farm. 
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3165



Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)
	Raras	Embolismo periférico, Linfedema, 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 de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, 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 íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i>)*, 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 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 Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRUCO
APODERADO

Farm. Jorgetta Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
 Polvo liofilizado para inyección

3165



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Dermatitis*, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de cúbito, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor 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
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), Falla multiorgánica, 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 cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño

ALBERTO P. BARROS
 APODERADO

Farm. Josefina Ferrini
 Co-Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

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*, Alteración del electrocardiograma (incluyendo 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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus Herpes zóster

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama Bt+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento Bt+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.

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

En ensayos en los que 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 11: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

	VAD (N=239)	BtDx (N=239)	TDx (N=126)	BtDx (N=130)
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

VAD=vincristina, adriamicina, dexametasona; BtDx=bortezomib, dexametasona; TDx=talidomida, dexametasona; BtTDx=bortezomib, talidomida, dexametasona; NP=neuropatía periférica

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

Diferencias notables en el perfil de seguridad de Bortezomib administrado por vía subcutánea frente a la vía intravenosa en monoterapia

En un estudio Fase III, los pacientes que recibieron Bortezomib por vía subcutánea, en comparación con la administración intravenosa, presentaron un 13% menos de incidencia global de reacciones adversas de toxicidad grado 3 o mayor que aparecieron con el tratamiento, así como una incidencia un

5% menor de suspensión de Bortezomib. La incidencia global de diarrea, dolor gastrointestinal y abdominal, estados asténicos, infecciones de las vías respiratorias altas y neuropatías periféricas fue un 12%-15% menor en el grupo de tratamiento subcutáneo que en el grupo de tratamiento intravenoso. Además, la incidencia de neuropatías periféricas de grado 3 o mayor fue un 10% menor, y la tasa de abandonos por neuropatías periféricas fue un 8% menor en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el grupo de tratamiento intravenoso.

El 6% de los pacientes, tuvo una reacción adversa local a la administración subcutánea, en su mayoría eritema. Los casos se resolvieron en una mediana de 6 días, fue necesario modificar la dosis en dos pacientes. Dos (1%) de los pacientes presentaron reacciones graves; un caso de prurito y un caso de eritema.

La incidencia de muerte durante el tratamiento fue del 5% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 7% de los pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso. La incidencia de muerte por "Progresión de la enfermedad" fue del 18% en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 9% en el grupo intravenoso.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple en recaída

En un estudio 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

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con Bortezomib. En humanos, se han reportado desenlaces fatales luego de la administración de más de dos veces la dosis terapéutica recomendada que fueron asociados con un inicio agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia. En el evento de una sobredosis, los signos vitales del paciente deben ser monitoreados y debe proveerse un cuidado apropiado.

Estudios en monos y perros mostraron que Bortezomib administrado por vía intravenosa en dosis dos veces más bajas que la dosis clínica recomendada en una base de mg/m^2 estaba asociado con un incremento en el ritmo cardíaco, disminución en la contractilidad, hipotensión y muerte. En estudios en perros, un ligero incremento en el intervalo QT corregido fue observado en dosis resultando en muerte. En monos, dosis de $3,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ y mayores (aproximadamente dos veces la dosis clínica recomendada) resultaron en hipotensión a partir de 1 hora después de la administración, con progresión hacia la muerte en 12 a 14 horas luego de la administración del fármaco.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

BORATER®, Polvo Liofilizado para Inyección, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

Farm. Jorgelina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

3165



PRESENTACIÓN

BORATER®/ BORTEZOMIB 3,5 mg, Polvo Liofilizado para Inyección:
Envases conteniendo 1 frasco ampolla.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA
MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N° 57.366**

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 842, Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
Argentina.

ELABORADO EN: Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

ALBERTO P. BARRIOS
APODERADO

Farm. Jorge Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.