



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

Disposición

Número: DI-2018-8602-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 23 de Agosto de 2018

Referencia: 1-0047-2000-000109-16-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000109-16-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

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

ARTÍCULO 2º.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF / 0 - 12/04/2018 14:50:20, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 12/04/2018 14:50:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF / 0 - 20/10/2016 13:57:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF / 0 - 20/10/2016 13:57:42.

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 12/04/2018 14:50:20 aprobado.

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

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

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

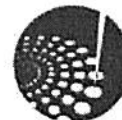
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000109-16-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.08.23 09:29:24 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.23 09:29:30 -0300

**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG**



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMIB 3,5 MG
Polvo liofilizado inyectable**

**Venta bajo receta Archivada
Industria Argentina.**

Lea todo este prospecto atentamente antes de utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Guarde este prospecto. Quizás necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, pregunte a su médico
- Si Ud. tiene alguno de estos efectos secundarios, por favor dígame a su médico. Esto incluye efectos secundarios no mencionados en este prospecto.

Que hay en este prospecto:

1. Que es Bortezomib LIA y para qué es utilizado
2. Que necesita saber antes de tomar Bortezomib LIA
3. Como tomar Bortezomib LIA
4. Posibles efectos secundarios
5. Como se almacena Bortezomib LIA
6. Contenido del estuche y otra información.

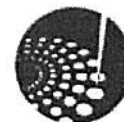
1. Qué es BORTEZOMIB LIA y para qué es utilizado

BORTEZOMIB contiene el principio activo bortezomib, un "inhibidor proteosómico". Los proteosomas juegan un papel importante en controlar el funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer, interfiriendo con su funcionamiento.

BORTEZOMIB se utiliza en el tratamiento del 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 previo 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).

BORTEZOMIB se utiliza en el tratamiento del linfoma de células del manto (un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos) en pacientes de 18 años o mayores en combinación con los medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, en pacientes cuya enfermedad no ha sido



tratada previamente y para aquellos pacientes que no se les considera apropiado un trasplante de células precursoras de la sangre.

2. Que necesita saber antes de tomar Bortezomib No tome Bortezomib

No use BORTEZOMIB

- - si es alérgico a bortezomib, al boro o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento
- - si tiene ciertos problemas de pulmón o de corazón graves. Advertencias y precauciones Informe a su médico si presenta lo siguiente:
 - número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos
 - problemas de hemorragia y/o bajo número de plaquetas en sangre
 - diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos
 - antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento
 - problemas de riñón
 - problemas de hígado de moderados a graves
 - entumecimiento, hormigueos o dolor de las manos o pies (neuropatía) en el pasado
 - problemas de corazón o con su presión sanguínea
 - dificultad para respirar o tos
 - convulsiones
 - herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
 - síntomas de síndrome de lisis tumoral, como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión y dificultad para respirar
 - pérdida de memoria, alteraciones del pensamiento, dificultad para andar o pérdida de visión. Pueden ser signos de una infección grave del cerebro y su médico puede aconsejar realizar más pruebas y hacer un seguimiento.

Tendrá que hacerse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con BORTEZOMIB para comprobar el recuento de las células de la sangre de forma regular.

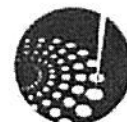
Debe informar a su médico si tiene linfoma de células del manto y se le administra rituximab conjuntamente con BORTEZOMIB:

- si cree que tiene en la actualidad o ha tenido en el pasado infección de hepatitis. En unos pocos casos, pacientes que han tenido hepatitis B pueden tener ataques repetidos de hepatitis, que pueden resultar fatales. Si tiene antecedentes de infección por hepatitis B usted será controlado exhaustivamente por su médico para detectar si hay signos de hepatitis B activa.

Antes de empezar el tratamiento con BORTEZOMIB, debe leer los prospectos de todos los medicamentos que tiene que tomar en combinación con BORTEZOMIB para consultar la información relacionada con estos medicamentos. Cuando use 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).

Niños y adolescentes

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

BORTEZOMIB no se debe usar en niños y adolescentes porque no se sabe cómo les afectará el medicamento.

Uso de BORTEZOMIB con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos. En particular, informe a su médico si está usando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos: - ketoconazol, para tratar infecciones por hongos - ritonavir, para tratar la infección por el VIH - rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias - carbamazepina, fenitoína o fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), utilizada para la depresión u otras situaciones - antidiabéticos orales

Embarazo y lactancia

No debe usar BORTEZOMIB si está embarazada a no ser que sea claramente necesario. Tanto los hombres como las mujeres que usan BORTEZOMIB deben utilizar anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, se queda embarazada, informe inmediatamente a su médico.

No debe dar el pecho mientras esté usando BORTEZOMIB. Consulte a su médico cuándo es seguro reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.

La talidomida causa defectos de nacimiento y muerte del feto. Cuando BORTEZOMIB se administre en combinación con talidomida se debe seguir el programa de prevención del embarazo de la talidomida (consultar el prospecto de la talidomida).

Conducción y uso de máquinas

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

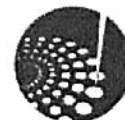
3. Cómo tomar BORTEZOMIB LIA

Su médico le indicará la dosis de BORTEZOMIB de acuerdo con su talla y su peso (superficie corporal). La dosis de inicio habitual de BORTEZOMIB es de 1,3 mg/m² de superficie corporal dos veces a la semana. Su médico puede modificar la dosis y el número total de ciclos de tratamiento dependiendo de su respuesta al tratamiento, de la aparición de ciertos efectos adversos y de su situación de base (p. ej., problemas de hígado).

Mieloma múltiple en progresión Cuando BORTEZOMIB se administra solo, recibirá 4 dosis de BORTEZOMIB por vía intravenosa o subcutánea los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un intervalo de 10 días "de descanso" sin tratamiento. Este periodo de 21 días (3 semanas) corresponde con un ciclo de tratamiento. Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

También es posible que reciba BORTEZOMIB junto con los medicamentos doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona.

Cuando BORTEZOMIB se administra junto con doxorubicina liposomal pegilada, recibirá BORTEZOMIB por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² se administra el día 4 del ciclo de tratamiento de BORTEZOMIB de 21 días, mediante una perfusión intravenosa después de la inyección de BORTEZOMIB. Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).



Cuando BORTEZOMIB se administra junto con dexametasona, recibirá BORTEZOMIB por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y dexametasona 20 mg se administra por vía oral los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12, del ciclo de tratamiento de BORTEZOMIB de 21 días. Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas).

Mieloma múltiple no tratado previamente

Si no se ha tratado antes de mieloma múltiple y no es candidato a recibir un trasplante de células precursoras de la sangre, recibirá BORTEZOMIB junto con otros dos medicamentos; melfalán y prednisona. En este caso, la duración de un ciclo de tratamiento es de 42 días (6 semanas). Recibirá 9 ciclos (54 semanas).

- En los ciclos 1 a 4, BORTEZOMIB se administra dos veces a la semana los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32.
- En los ciclos 5 a 9, BORTEZOMIB se administra una vez a la semana los días 1, 8, 22 y 29. Melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) se administran vía oral durante los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo.

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

Cuando BORTEZOMIB se administra junto con dexametasona, recibirá BORTEZOMIB por vía intravenosa o subcutánea en un ciclo de tratamiento de 21 días y dexametasona se administra por vía oral en dosis de 40 mg los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento con BORTEZOMIB de 21 días. Recibirá 4 ciclos (12 semanas).

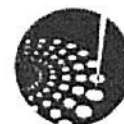
Cuando BORTEZOMIB se administra junto con talidomida y dexametasona, la duración de un ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas). Dexametasona 40 mg se administra por vía oral los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento de BORTEZOMIB de 28 días y talidomida se administra por vía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

Linfoma de células del manto no tratado previamente

Si no se ha tratado antes de linfoma de células del manto recibirá BORTEZOMIB por vía intravenosa o subcutánea junto con los medicamentos rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona. BORTEZOMIB se administra por vía intravenosa o subcutánea en los días 1, 4, 8 y 11, seguido por un "periodo de descanso" sin tratamiento. La duración de un ciclo de tratamiento es de 21 días (3 semanas). Puede recibir hasta 8 ciclos (24 semanas). Los siguientes medicamentos se administran mediante perfusión intravenosa en el día 1 del ciclo de tratamiento de BORTEZOMIB de 21 días: Rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m². Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m² los días 1, 2, 3, 4 y 5 del ciclo de tratamiento de BORTEZOMIB.

Cómo se administra BORTEZOMIB

Este medicamento se administra por vía intravenosa o subcutánea. Se le administrará BORTEZOMIB por un profesional sanitario experto en el uso de medicamentos citotóxicos. El polvo de BORTEZOMIB se tiene que disolver antes de la administración. Se hará por un profesional sanitario. La solución reconstituida se inyecta después en una vena o bajo la piel. La inyección en la vena es rápida, dura



entre 3 y 5 segundos. La inyección bajo la piel se administra en los muslos o en el abdomen.

Si recibe más BORTEZOMIB del que debe

Este medicamento será administrado por su médico, por lo que es improbable que reciba una cantidad excesiva. En el caso improbable de que se produzca una sobredosis, su médico le vigilará por si presenta efectos adversos.

4. Posibles efectos adversos

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

Si se le administra BORTEZOMIB para mieloma múltiple o linfoma de células del manto, 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.

El tratamiento con BORTEZOMIB puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con BORTEZOMIB, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede experimentar una reducción en el número de:

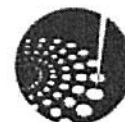
- plaquetas, que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moratones), o de hemorragia sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de intestino, estómago, boca y encía o hemorragia en el cerebro o hemorragia del hígado)
- glóbulos rojos, que puede causar anemia, con síntomas como cansancio y palidez
- glóbulos blancos, que le puede hacer ser más propenso a infecciones o síntomas parecidos a los de la gripe. Si se le administra BORTEZOMIB para el tratamiento de mieloma múltiple los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

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
- Estreñimiento con o sin hinchazón (puede ser grave)
- Diarrea: si aparece, es importante que beba más agua de lo habitual. Su médico puede darle otro medicamento para controlar la diarrea
- Agotamiento (cansancio), sensación de debilidad
- Dolor muscular, dolor óseo

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

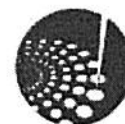
- Presión arterial baja, bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos



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

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

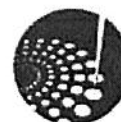
- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Fallo de los riñones
- Inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones
- Problemas de coagulación sanguínea
- Circulación insuficiente
- Inflamación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



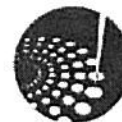
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante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

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

- Problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho
- Rubor
- Decoloración de las venas



- Inflamación de los nervios espinales
- Problemas con los oídos, hemorragia del oído
- Hipoactividad de la glándula tiroidea
- Síndrome de Budd–Chiari (síntomas clínicos causados por la obstrucción de las venas hepáticas)
- Cambios o anomalías de la función intestinal
- Hemorragia cerebral
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos de las mamas
- Desgarro vaginal
- Inflamación de los genitales
- Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol
- Demacración o pérdida de masa corporal
- Aumento del apetito
- Fístula
- Derrame articular
- Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales)
- Fractura
- Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones
- Hinchazón del hígado, hemorragia del hígado
- Cáncer de riñón
- Enfermedad de la piel parecida a la psoriasis
- Cáncer de piel
- Palidez de la piel
- Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre • Reacción anormal a las transfusiones de sangre
- Pérdida parcial o total de la visión
- Pérdida de libido
- Babeo
- Ojos saltones
- Sensibilidad a la luz
- Respiración acelerada
- Dolor rectal
- Cálculos biliares
- Hernia
- Heridas
- Uñas débiles o quebradizas
- Depósitos anormales de proteínas en órganos vitales
- Coma
- Úlceras intestinales
- Fallo multiorgánico
- Muerte



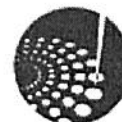
Si se le administra BORTEZOMIB junto con otros medicamentos para el tratamiento de linfoma de células del manto los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

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

- Neumonía
- Pérdida de apetito
- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio
- Náuseas o vómitos
- Diarrea
- Úlceras en la boca
- Estreñimiento
- Dolor muscular, dolor óseo
- Pérdida del pelo y textura anormal del pelo
- Agotamiento, sensación de debilidad
- Fiebre

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

- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Infección por virus Herpes
- Infecciones por bacterias y virus
- Infecciones respiratorias, bronquitis, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal
- Infecciones por hongos
- Hipersensibilidad (reacción alérgica)
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina • Retención de líquidos
- Dificultad o problemas para dormir
- Pérdida del conocimiento
- Alteración del nivel de conciencia, confusión
- Sensación de mareo
- Aumento del ritmo cardíaco, presión arterial alta, sudores
- Visión anormal, visión borrosa
- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Presión arterial alta o baja
- Bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Dificultad al respirar con el ejercicio
- Tos
- Hipo
- Zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Hemorragia de intestino o estómago
- Ardor de estómago
- Dolor de estómago, hinchazón
- Dificultad para tragar



- Infección o inflamación de estómago e intestino
- Dolor de estómago
- Llagas en la boca o labio, dolor de garganta
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Picor de piel
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción
- Espasmos musculares
- Infección de las vías urinarias
- Dolor de las extremidades
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo
- Escalofríos
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección
- Sensación de malestar general
- Pérdida de peso
- Aumento de peso

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

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

5. Cómo almacenar BORTEZOMIB LIA

Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad indicada en el frasco y la caja de cartón. Conservar a temperatura ambiente (desde 15 hasta 30°C), protegido de la luz en su envase original. La vida útil del producto conservado según las indicaciones es de 24 meses.

Estabilidad de la Solución Reconstituida

La solución reconstituida, tanto para vía subcutánea como intravenosa, es estable por 8 horas a temperatura menor de 25°C, conservada en su envase original, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario, se debe administrar inmediatamente luego de su reconstitución.

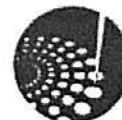
BORTEZOMIB LIA es para un solo uso. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse en conformidad con los requisitos locales.

6. Contenido del estuche y otra información

Que contiene BORTEZOMIB



**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG**



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Cada estuche de BORTEZOMIB LIA contiene un frasco ampolla y un prospecto. Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib (activo) y manitol.

Reconstitución para aplicación intravenosa:

Reconstituir el vial con 3,5 ml de solución de cloruro de sodio 0,9 %. Después de la reconstitución, 1 ml de solución para inyección intravenosa contiene 1 mg bortezomib.

Reconstitución para aplicación subcutánea:

Reconstituir el vial con 1,4 ml de solución de cloruro de sodio 0,9 %. Después de la reconstitución, 1 ml de solución para inyección subcutánea contiene 2,5 mg bortezomib.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Directora Técnica: Farm. Paula Fernandez

Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A.

Calle 8 esquina Calle 7, Parque Industrial Pilar, Pilar, Pcia. Buenos Aires. Argentina.

Rev. Octubre 2017

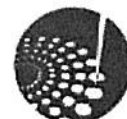


Laboratorio Internacional Argentino SA
CUIT 30501676892
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG**



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

PROYECTO DE PROSPECTO

**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMIB 3,5 MG
Polvo liofilizado inyectable**

**Venta bajo receta Archivada
Industria Argentina.**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene: Bortezomib 3,5 mg
Manitol 35,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico.
Código ATC: L01XX32

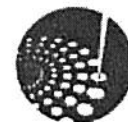
INDICACIONES

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción Bortezomib es un inhibidor del proteosoma. Se ha diseñado específicamente para inhibir la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo así la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a múltiples cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica. Bortezomib es muy selectivo para el proteosoma. En concentraciones de 10 micromolar (μM), no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1.500 veces superior a la

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



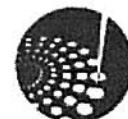
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

que muestra por la siguiente enzima preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado in vitro, y se ha demostrado que bortezomib se disocia del proteosoma con una $t_{1/2}$ de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por bortezomib es reversible. La inhibición del proteosoma mediada por bortezomib afecta de varias maneras a las células neoplásicas, entre ellas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B (NF- κ B). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF- κ B es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para muchos aspectos de la tumorigénesis, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. En el mieloma, bortezomib altera la capacidad de las células mielomatosas para interactuar con el microambiente de la médula ósea. Los experimentos realizados demuestran que bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas y que las células cancerosas, son más sensibles a los efectos pro-apoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. Bortezomib reduce el crecimiento tumoral in vivo en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el mieloma múltiple.

Datos in vitro y ex-vivo de modelos de animales tratados con bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con mieloma múltiple afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con bortezomib. Eficacia clínica en mieloma múltiple no tratados anteriormente Se realizó un ensayo clínico (MMY-3002 VISTA) prospectivo Fase III, internacional, aleatorizado (1:1), abierto en 682 pacientes para determinar si BORTEZOMIB LIA (1,3 mg/m² por vía intravenosa) en combinación con melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) producía mejora en el tiempo hasta la progresión (TTP) en comparación con la administración de melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente. El tratamiento fue administrado en un máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) y fue interrumpido pronto por la progresión de la enfermedad o por toxicidad inaceptable. La mediana de edad de los pacientes del estudio era de 71 años, el 50% eran varones, el 88% eran caucásicos y la mediana de la puntuación de la escala de Karnofsky era de 80. Los pacientes tenían un mieloma IgG/IgA/Cadenas ligeras en el 63%/25%/8% de los casos, la mediana de hemoglobina era de 105 g/l y la mediana de recuento plaquetario de 221,5 x10⁹/l. La proporción de pacientes con un aclaramiento de creatinina \leq 30 ml/min era semejante (3% en cada grupo). En el momento de un análisis intermedio preespecificado, se determinó la variable primaria, tiempo hasta la progresión, y se les ofreció a los pacientes en la rama M+P tratamiento Vc+M+P. La mediana de seguimiento fue de 16,3 meses. Se realizó una actualización final de la supervivencia con una mediana de duración del seguimiento de 60,1 meses. Se observó un beneficio en la supervivencia estadísticamente significativo a favor del grupo de tratamiento Vc+M+P (HR = 0,695; p = 0,00043) a pesar de que los tratamientos posteriores incluyeron regímenes basados en BORTEZOMIB LIA. La mediana de supervivencia en el grupo de tratamiento Vc+M+P fue de 56,4 meses comparado con 43,1 en el grupo de tratamiento M+P.

Pacientes candidatos a trasplante de médula ósea Se han realizado dos estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos Fase III (IFM-2005-01, MMY- 3010) para demostrar la seguridad y eficacia de BORTEZOMIB LIA en combinaciones doble y triple con otros agentes quimioterápicos, como tratamiento de inducción previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados. En el estudio IFM-2005-01, se comparó BORTEZOMIB LIA en combinación con dexametasona [VcDx, n = 240] con vincristina-adriamicina-

**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG**



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

dexametasona [VAD, n = 242]. Los pacientes del grupo VcDx recibieron cuatro ciclos de 21 días, consistiendo cada uno en BORTEZOMIB LIA (1,3 mg/m² por vía intravenosa dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11), y dexametasona oral (40 mg/día en los días 1 a 4 y días de 9 a 12, en los Ciclos 1 y 2, y en los días 1 a 4 en los Ciclos 3 y 4). 198 (82%) de los pacientes y 208 (87%) de los pacientes de los grupos VAD y VcDx respectivamente, recibieron trasplantes autólogos de progenitores hematopoyéticos; la mayoría de los pacientes recibieron un único trasplante. Las características demográficas de los pacientes y las características basales de la enfermedad fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La mediana de edad de los pacientes en el estudio fue de 57 años, el 55% eran varones y el 48% de los pacientes tenían citogenética de alto riesgo. La mediana de duración del tratamiento fue de 13 semanas para el grupo VAD y 11 semanas para el grupo VcDx. La mediana del número de ciclos recibidos para ambos grupos fue de 4 ciclos. La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta (CR+nCR) post-inducción. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en CR+nCR a favor del grupo de BORTEZOMIB LIA en combinación con dexametasona. Las variables de eficacia secundarias incluyeron tasas de respuesta post-trasplante (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global.

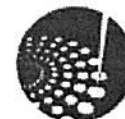
En el estudio MMY-3010, se comparó el tratamiento de inducción con BORTEZOMIB LIA en combinación con talidomida y dexametasona [VcTDx, n = 130] frente a talidomida -dexametasona [TDx, n = 127]. Los pacientes en el grupo de VcTDx recibieron 6 ciclos de cuatro semanas, consistiendo cada uno en BORTEZOMIB LIA (1,3 mg/m² administrados dos veces por semana en los días 1, 4, 8, y 11, seguido de un período de descanso de 17 días desde el día 12 hasta el día 28), dexametasona (40 mg administrado por vía oral en los días 1 a 4 y días 8 a 11), y talidomida (50 mg al día administrado por vía oral en los días 1-14, aumentado a 100 mg en los días 15-28 y posteriormente a 200 mg al día). 105 (81%) de los pacientes y 78 (61%) de los pacientes de los grupos VcTDx y TDx respectivamente, recibieron un único trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las características demográficas de los pacientes y las características basales de la enfermedad eran similares en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes de los grupos VcTDx y TDx respectivamente tenían una mediana de edad de 57 frente a 56 años, el 99% frente al 98% de los pacientes eran caucásicos y 58% frente al 54% eran varones. En el grupo de VcTDx el 12% de los pacientes se clasificaron como citogenéticamente de alto riesgo frente al 16% de los pacientes en el grupo de TDx. La mediana de duración del tratamiento fue de 24,0 semanas y la mediana del número de ciclos de tratamiento recibidos fue de 6,0 y fue uniforme en todos los grupos de tratamiento. Las variables principales de eficacia del estudio fueron las tasas de respuesta (CR+nCR) postinducción y post-trasplante. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en CR+nCR a favor del grupo de BORTEZOMIB LIA en combinación con dexametasona y talidomida. Las variables de eficacia secundarias incluyeron Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global.

Eficacia clínica en mieloma múltiple en recaída o refractario La seguridad y la eficacia de BORTEZOMIB LIA (por vía intravenosa) a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m², se valoraron en 2 ensayos: un ensayo Fase III, aleatorizado y comparativo (APEX), versus dexametasona (Dex), de 669 pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario, los cuales, habían recibido 1-3 líneas previas de tratamiento, y un ensayo Fase II, de una sola rama, de 202 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario, los cuales, habían recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento y estaban progresando con su tratamiento más reciente. En el ensayo Fase III, el tratamiento con BORTEZOMIB LIA llevó a significativos retrasos de la progresión, supervivencia más prolongada y ratio de respuesta más alto, comparado con el tratamiento con dexametasona, en todos los pacientes, así como, en los



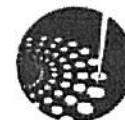
pacientes que habían recibido 1 línea previa de tratamiento. Como consecuencia de un análisis intermedio predeterminado, la rama de dexametasona fue interrumpida por recomendación del comité que supervisa los datos y entonces ofrecieron BORTEZOMIB LIA a todos los pacientes aleatorizados con dexametasona, independientemente del estado de enfermedad. Debido a este entrecruzamiento precoz, la mediana de duración del seguimiento para los pacientes supervivientes es de 8,3 meses. Tanto en los pacientes que fueron refractarios a su último tratamiento previo como los que sí respondieron, la supervivencia global fue significativamente más larga y la tasa de respuesta significativamente más alta en la rama de BORTEZOMIB LIA. De los 669 pacientes reclutados, 245 (el 37%) tenían 65 años o más. Los parámetros de respuesta así como Tiempo hasta la Progresión (TTP) permanecieron significativamente mejor para BORTEZOMIB LIA independientemente de la edad. Independientemente de los niveles de microglobulina β_2 en la situación inicial, todos los parámetros de eficacia (el tiempo hasta la progresión y la supervivencia global, así como la tasa de respuesta) fueron significativamente mejorados en la rama de BORTEZOMIB LIA. En la población refractaria del ensayo Fase II, un comité de revisión independiente determinó las respuestas según los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT). La mediana de supervivencia de todos los pacientes participantes, fue de 17 meses (intervalo < 1 a 36+ meses). Esta supervivencia fue superior a la mediana de supervivencia de 6 a 9 meses prevista por los investigadores clínicos consultores, para una población similar de pacientes. En el análisis multivariante, la tasa de respuesta fue independiente del tipo de mieloma, del estado funcional, de la presencia de delección del cromosoma 13 y del número o el tipo de tratamientos anteriores. Los pacientes sometidos a 2 ó 3 protocolos terapéuticos previos tuvieron una tasa de respuesta del 32% (10/32), y los sometidos a más de 7 protocolos terapéuticos previos tuvieron una tasa de respuesta del 31% (21/67).

En el ensayo Fase II, los pacientes que no obtuvieron una respuesta óptima al tratamiento con BORTEZOMIB LIA pudieron recibir dexametasona en dosis altas en combinación con BORTEZOMIB LIA. El protocolo permitía a los pacientes recibir dexametasona si tenían una respuesta menor que la óptima a BORTEZOMIB LIA solo. En conjunto, a 74 pacientes evaluables se les administró dexametasona en combinación con BORTEZOMIB LIA. El dieciocho por ciento de los pacientes consiguió o tuvo una mejoría de la respuesta [Respuesta Mínima (MR) (11%) o Respuesta Parcial (PR) (7%)] con el tratamiento de combinación. Tratamiento combinado con BORTEZOMIB LIA y doxorubicina liposomal pegilada (estudio DOXIL-MMY-3001) Se llevó a cabo un estudio de fase III aleatorizado, de grupos paralelos, abierto y multicéntrico en 646 pacientes para comparar la seguridad y la eficacia de BORTEZOMIB LIA más doxorubicina liposomal pegilada frente a BORTEZOMIB LIA en monoterapia en pacientes con mieloma múltiple que habían recibido al menos un tratamiento previo y que no habían presentado progresión durante el tratamiento basado en antraciclinas. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el TTP, y los criterios secundarios fueron la supervivencia global y la ORR (CR+PR), utilizando los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT). Un análisis intermedio definido en el protocolo (basado en 249 acontecimientos de TTP) provocó la terminación prematura del estudio por eficacia. Este análisis intermedio mostró una reducción del riesgo de TTP del 45 % (IC 95 %: 29-57 %, $p < 0,0001$) en los pacientes tratados con la combinación de BORTEZOMIB LIA y doxorubicina liposomal pegilada. La mediana del TTP fue de 6,5 meses en los pacientes que recibieron BORTEZOMIB LIA en monoterapia, en comparación con 9,3 meses en los tratados con la combinación de BORTEZOMIB LIA más doxorubicina liposomal pegilada. Estos resultados, pese a no estar maduros, constituyeron el análisis final definido en el protocolo. El análisis final de la supervivencia global (SG) realizado después de una mediana de seguimiento de 8,6 años mostró diferencias no significativas en la SG entre los dos brazos



de tratamiento. La mediana de SG fue de 30,8 meses (95% IC: 25,2-36,5 meses) para los pacientes con BORTEZOMIB LIA en monoterapia y de 33 meses (95% IC: 28,9-37,1 meses) para los pacientes tratados con la combinación de BORTEZOMIB LIA más doxorubicina liposomal pegilada. Tratamiento combinado con BORTEZOMIB LIA y dexametasona A1 no existir ninguna comparación directa entre BORTEZOMIB LIA y BORTEZOMIB LIA combinado con dexametasona en pacientes con mieloma múltiple en progresión, se realizó un análisis estadístico de datos pareados para comparar los resultados del grupo no aleatorizado de BORTEZOMIB LIA en combinación con dexametasona (estudio de fase II abierto MMY-2045) con los resultados obtenidos en los grupos de BORTEZOMIB LIA en monoterapia de diferentes estudios de fase III aleatorizados (M34101-039 [APEX] y DOXIL MMY-3001) en la misma indicación. El análisis de datos pareados es un método estadístico en el cual los pacientes del grupo de tratamiento (p. ej., BORTEZOMIB LIA combinado con dexametasona) y los pacientes del grupo de comparación (p. ej., BORTEZOMIB LIA) se hacen comparables con respecto a los factores de confusión mediante el emparejamiento individual de los sujetos del estudio. De este modo se minimizan los efectos de los factores de confusión observados a la hora de calcular los efectos del tratamiento utilizando datos no aleatorizados. Se identificaron 127 pares emparejados de pacientes. El análisis demostró una mejora de ORR (CR+PR) (razón de probabilidades: 3,769; IC 95%: 2,045-6,947; $p < 0,001$), PFS (razón de riesgos: 0,511; IC 95%: 0,309-0,845; $p = 0,008$) y TTP (razón de riesgos: 0,385; IC 95%: 0,212-0,698; $p = 0,001$) para BORTEZOMIB LIA en combinación con dexametasona con respecto a BORTEZOMIB LIA en monoterapia. Se dispone de información limitada sobre el retratamiento con BORTEZOMIB LIA en mieloma múltiple en recaída. El estudio abierto Fase II, de un solo brazo, MMY-2036 (RETRIEVE), se realizó para determinar la eficacia y seguridad del retratamiento con BORTEZOMIB LIA. Ciento treinta pacientes (≥ 18 años de edad) con mieloma múltiple que anteriormente habían presentado al menos respuesta parcial a un régimen que contenía BORTEZOMIB LIA, fueron retratados en el momento de la progresión. Al menos 6 meses después del tratamiento anterior, BORTEZOMIB LIA se inició con la última dosis tolerada de 1,3 mg/m² (n = 93) o $\leq 1,0$ mg/m² (n = 37) y se administró en los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas hasta un máximo de 8 ciclos en monoterapia o en combinación con dexametasona de acuerdo al estándar de tratamiento. Dexametasona se administró en combinación con BORTEZOMIB LIA a 83 pacientes en el Ciclo 1 y 11 pacientes adicionales recibieron dexametasona a lo largo de los ciclos de retratamiento con BORTEZOMIB LIA. La variable principal fue la mejor respuesta confirmada al retratamiento, evaluada según los criterios EBMT. La mejor tasa de respuesta global (CR+PR), al retratamiento en 130 pacientes fue del 38,5% (95% IC: 30,1; 47,4). Eficacia clínica en linfoma de células del manto (LCM) no tratado previamente El estudio LYM-3002 fue un estudio Fase III, aleatorizado, abierto que compara la eficacia y seguridad de la combinación de BORTEZOMIB LIA, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (VcR-CAP; n = 243) con la de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (R-CHOP; n = 244) en pacientes adultos con LCM no tratados previamente (Estadio II, III o IV). Los pacientes en el brazo de tratamiento VcR-CAP recibieron BORTEZOMIB LIA (1,3 mg/m²; en los días 1, 4, 8, 11, periodo de descanso los días 12-21), rituximab a dosis de 375 mg/m² por vía intravenosa en el día 1; ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² por vía intravenosa en el día 1; doxorubicina a dosis de 50 mg/m² por vía intravenosa en el día 1; y prednisona a dosis de 100 mg/m² por vía oral en el día 1 hasta el día 5 de los 21 días del ciclo de tratamiento de BORTEZOMIB LIA. En pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les administró 2 ciclos adicionales de BORTEZOMIB LIA. La variable principal de eficacia fue supervivencia libre de progresión conforme a la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI). Las variables secundarias incluyeron, tiempo hasta la progresión (TTP), tiempo hasta el siguiente tratamiento (TNT), duración del intervalo libre de tratamiento (TFI), tasa de respuesta global (ORR) y

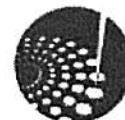
BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

tasa de respuesta completa (CR/CRu), supervivencia global (SG) y la duración de la respuesta. Las características demográficas y basales de la enfermedad estaban en general bien equilibradas entre los dos brazos de tratamiento: la mediana de edad de los pacientes fue de 66 años, 74% eran varones, 66% eran caucásicos y el 32% asiáticos, 69% de los pacientes tenían un aspirado de médula ósea positivo y/o una biopsia de médula ósea positiva para LCM, el 54% de los pacientes tenían una puntuación según el Índice Internacional de Pronóstico (IPI) ≥ 3 , y el 76% tenían un Estadio IV de la enfermedad. La duración del tratamiento (mediana = 17 semanas) y la duración del seguimiento (mediana = 40 meses) fueron comparables en ambas ramas de tratamiento. Los pacientes recibieron una mediana de 6 ciclos en ambos brazos de tratamiento y un 14% de los sujetos en el grupo VcRCAP y un 17% de pacientes en el grupo R-CHOP recibieron 2 ciclos adicionales. La mayoría de los pacientes en ambos grupos completaron el tratamiento, el 80% en el grupo VcR-CAP y el 82% en el grupo R-CHOP.

La mediana de supervivencia libre de progresión basada en la evaluación del investigador fue de 30,7 meses en el grupo VcR-CAP y de 16,1 meses en el grupo R-CHOP (Razón de Riesgo [HR] = 0,51; $p < 0,001$). Se observó un beneficio estadísticamente significativo ($p < 0,001$) a favor del grupo de tratamiento VcR-CAP comparado con el grupo R-CHOP en el TTP (mediana 30,5 frente a 16,1 meses), TNT (mediana 44,5 frente a 24,8 meses) y TFI (mediana 40,6 frente a 20,5 meses). La mediana de duración de la respuesta completa fue de 42,1 meses en el grupo VcR-CAP en comparación con 18 meses en el grupo R-CHOP. La duración de la respuesta global fue 21,4 meses más larga en el grupo VcR-CAP (mediana de 36,5 meses frente a 15,1 meses en el grupo R-CHOP). Con una mediana de duración del seguimiento de 40 meses, la mediana de la SG (56,3 meses en el grupo R-CHOP, y no alcanzada en el grupo VcR-CAP) favoreció al grupo VcR-CAP, (HR estimado = 0,80; $p = 0,173$). Hubo una tendencia en la prolongación de la supervivencia global a favor del grupo VcR-CAP; la tasa de supervivencia estimada de 4 años fue de 53,9% en el grupo R-CHOP y de 64,4% en el grupo VcR-CAP. Pacientes con Amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratados previamente Se llevó a cabo un estudio en Fase I/II no randomizado y abierto para determinar la seguridad y eficacia de BORTEZOMIB LIA en pacientes con Amiloidosis de cadenas ligeras (AL) tratados previamente. No se observaron problemas de seguridad nuevos durante el estudio, y en particular, BORTEZOMIB LIA no agravó el daño de los órganos diana (corazón, riñón e hígado). En un análisis de eficacia exploratorio, se obtuvo una tasa de respuesta del 67,3% (incluyendo un 28,6% de CR) medida como respuesta hematológica (proteína-M) notificada para 49 pacientes evaluados y tratados con el máximo de dosis permitido de 1,6 mg/m² semanalmente y 1,3 mg/m² dos veces a la semana. Para estas cohortes de dosis, la supervivencia a un año combinada fue de 88,1%. Población pediátrica La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con BORTEZOMIB LIA en los diferentes grupos de la población pediátrica en mieloma múltiple y en linfoma de células del manto. Un estudio de fase II de un solo brazo sobre actividad, seguridad y farmacocinética realizado por el Children's Oncology Group evaluó la actividad de la adición de bortezomib a múltiples agentes quimioterápicos re-inductores en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con neoplasias linfoides (leucemia linfoblástica aguda [LLA] de células precursoras-B, LLA de células T, y linfoma linfoblástico [LL] de células T). Se administró un régimen eficaz de quimioterapia con multiagentes reinductores en 3 bloques. BORTEZOMIB LIA se administró sólo en los Bloques 1 y 2 para evitar posibles toxicidades superpuestas con los fármacos administrados de forma conjunta en el Bloque 3. La respuesta completa (CR) fue evaluada al final del Bloque 1. En los pacientes con LLA-B con recaída dentro de los 18 meses desde el diagnóstico ($n = 27$) la tasa de CR fue del 67% (95% IC: 46; 84); la tasa de supervivencia libre de eventos a los 4 meses fue del 44% (95%



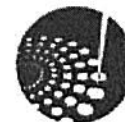
IC: 26; 62). En los pacientes con LLA-B con recaída entre los 18-36 meses desde el diagnóstico (n = 33) la tasa de CR fue del 79% (95% IC: 61; 91) y la tasa de supervivencia libre de eventos a los 4 meses fue del 73% (95% IC: 54; 85). La tasa de CR en pacientes con LLA de células T en primera recaída (n = 22) fue del 68% (95% IC: 45; 86) y la tasa de supervivencia libre de eventos a los 4 meses fue del 67% (95% IC: 42; 83). Los datos de eficacia notificados no se consideran concluyentes. Hubo 140 pacientes con LLA o LL que participaron y se evaluó la seguridad; mediana de edad era 10 años (rango de 1 a 26). No se observaron nuevos problemas de seguridad cuando BORTEZOMIB LIA se añadió al tratamiento de base de quimioterapia convencional para LLA pediátrica de células precursoras-B. Las siguientes reacciones adversas (Grado \geq 3) se observaron con una mayor incidencia en el régimen de tratamiento que contenía BORTEZOMIB LIA en comparación con un estudio de control histórico en el cual se administró el tratamiento de base sólo: en el Bloque 1 neuropatía sensitiva periférica (3% frente 0%); íleo (2,1% frente 0%); hipoxia (8% frente 2%). No hay datos disponibles en este estudio acerca de las posibles secuelas o de las tasas de resolución de la neuropatía periférica. Se observaron también incidencias más altas para las infecciones con neutropenia Grado \geq 3 (24% frente a 19% en el Bloque 1 y 22% frente a 11% en el Bloque 2), el aumento de ALT (17% frente al 8% en el Bloque 2), hipopotasemia (18% frente al 6% en el Bloque 1 y el 21% frente al 12% en el Bloque 2) e hiponatremia (12% frente al 5% en el Bloque 1 y el 4% frente a 0 en el Bloque 2).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con BORTEZOMIB LIA se debe iniciar bajo la supervisión de un médico cualificado en el tratamiento de pacientes con cáncer, sin embargo BORTEZOMIB LIA puede ser administrado por un profesional sanitario con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos. BORTEZOMIB LIA debe ser reconstituido por un profesional sanitario. Posología en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo) Monoterapia BORTEZOMIB LIA 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/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 tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de BORTEZOMIB LIA después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con BORTEZOMIB LIA. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de BORTEZOMIB LIA. Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia El tratamiento con BORTEZOMIB LIA deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante. Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con BORTEZOMIB LIA con una reducción de dosis del 25% (1,3 miligramos/m² deben reducirse a 1,0 miligramo/m²; 1,0 miligramo/m² debe reducirse a 0,7 miligramos/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con BORTEZOMIB LIA, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos. Dolor neuropático y/o neuropatía periférica En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con bortezomib, se adoptarán las medidas expuestas en la Tabla 1. Los pacientes con neuropatía severa preexistente sólo podrán ser tratados con BORTEZOMIB LIA tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Tabla 1: Modificaciones de la posología recomendadas* en caso de neuropatía relacionada con bortezomib.

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica (*)	Modificación de la Dosis y el Régimen
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función.	Ninguna.
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**).	Reducir BORTEZOMIB LIA a 1,0 miligramo/m ² o Modificar la pauta de tratamiento de BORTEZOMIB LIA a 1,3 mg/m ² una vez a la semana.
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD***).	Interrumpir el tratamiento con BORTEZOMIB LIA hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de BORTEZOMIB LIA a dosis reducida de 0,7 miligramos/m ² una vez a la semana.
Grado 4 (consecuencias que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave.	Suspender Bortezomib LIA

* Basado en las modificaciones de posología realizadas en los estudios Fase II y III sobre mieloma múltiple y en la experiencia post comercialización. Clasificación basada en los Criterios de Toxicidad Comunes del NCI (CTCAE), versión 4.0.

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

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

Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada BORTEZOMIB LIA 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/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 BORTEZOMIB LIA. Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con BORTEZOMIB LIA, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de BORTEZOMIB LIA.

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 la correspondiente ficha técnica o resumen de las características del producto. Combinación con dexametasona BORTEZOMIB LIA 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa 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

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de BORTEZOMIB LIA. 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 BORTEZOMIB LIA. 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. Ajustes de la dosis del tratamiento combinado en los pacientes con mieloma múltiple en progresión Si desea información sobre los ajustes de la dosis de BORTEZOMIB LIA en tratamiento combinado, siga las instrucciones para la modificación de la dosis que se describen en el apartado anterior sobre la monoterapia. Posología en pacientes con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona BORTEZOMIB LIA 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa en combinación con melfalán y prednisona oral como se muestra en la Tabla 2. Un periodo de 6 semanas se considera un ciclo de tratamiento. En los ciclos 1-4, BORTEZOMIB LIA se administra dos veces a la semana en los días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32. En los ciclos 5-9, BORTEZOMIB LIA se administra una vez a la semana en los días 1, 8, 22 y 29. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de BORTEZOMIB LIA. Melfalán y prednisona se deben administrar ambos oralmente en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de BORTEZOMIB LIA. Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

Tabla 2: Posología recomendada para BORTEZOMIB LIA en combinación con melfalán y prednisona

Bortezomib 2 veces por semana (Ciclos 1-4)													
Semana	1				2				4		5		6
B (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso	
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--	--	--	Período de descanso	
BORTEZOMIB una vez por semana (Ciclo 5-9)													
Semana	1				2		3	4		5		6	
B (1,3 mg/m ²)	Día 1	--	--		Día 8		Período de descanso	Día 22		Día 29		Período de descanso	
M (9 mg/m ²) P (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--			Período de descanso	

B = BORTEZOMIB; M = melfalán, P = prednisona

Ajustes de dosis durante el tratamiento y reinicio del tratamiento en la terapia en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

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

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Tabla 3: Modificaciones de la posología durante ciclos posteriores del tratamiento con BORTEZOMIB en combinación con melfalán y prednisona

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

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

Posología para el tratamiento de Mieloma Múltiple sin tratamiento previo, en pacientes elegibles para trasplante de células madre hematopoyéticas

- **Administración en combinación con Dexametasona**

Bortezomib LIA se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de $1,3 \text{ mg/m}^2$ dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, en un ciclo de 21 días. Al menos 72 horas deben transcurrir entre cada dosis de Bortezomib.

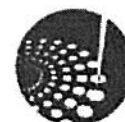
Dexametasona se administra vía oral a una dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 y 11 del ciclo de tratamiento con **Bortezomib LIA**.

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

- **Administración en combinación con Dexametasona y Talidomida**

- Bortezomib en combinación con Dexametasona, o con Dexametasona y Talidomida, se indica como tratamiento de inducción para adultos con mieloma múltiple sin tratamiento previo, que se encuentran aptos para una quimioterapia de altas dosis con trasplante de células madre hematopoyéticas.

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Bortezomib LIA se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² dos veces por semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11, en un ciclo de 28 días. Al menos 72 horas deben transcurrir entre cada dosis de Bortezomib.

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

Talidomida se administra por vía oral a una dosis de 50 mg por día, los días 1 a 14. Si esta dosis es tolerada, se incrementa a 100 mg en los días 15 a 28. Luego puede ser incrementado a 200 mg diarios desde el ciclo número 2.

Se deben administrar 4 ciclos de este tratamiento combinado. Se recomienda que los pacientes que muestren al menos respuesta parcial reciban 2 ciclos adicionales de tratamiento.

Tabla 4: Régimen de Dosis Recomendado para **Bortezomib LIA** en terapia combinada para pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente y aptos para trasplante de células madre hematopoyéticas.

Bor tez om ib +	Ciclos 1-4				
	Semana	1	2	3	
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Descanso	
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	--	
Bortezomib + Dexametasona +	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Descanso	Descanso
	T 50 mg	Diario	Diario	--	--
	T 100 mg a	--	--	Diario	Diario
	Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	--	--
	Ciclo 2 a 4^b				
	Semana	1	2	3	4
	B (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Descanso	Descanso
	T 200 mg a	Diario	Diario	Diario	Diario
Dx 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	--	--	

B: Bortezomib

T: Talidomida

Dx: Dexametasona

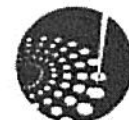
a: La dosis de talidomida se incrementa a 100 mg desde la semana 3 del ciclo N° 1, sólo si la dosis de 50 mg es tolerada. Posteriormente, se incrementa a 200 mg desde el ciclo 2 si la dosis de 100 mg es tolerada.

b: En los pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se puede administrar hasta 6 ciclos.

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

Para los ajustes de dosis de BORTEZOMIB LIA se deben seguir las instrucciones para la modificación de dosis que se describen en monoterapia. Además, cuando BORTEZOMIB LIA se administra en

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

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 la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Posología en pacientes con linfoma de células del manto (LCM) que no han sido previamente tratados Tratamiento de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP) BORTEZOMIB LIA 1 mg polvo para solución inyectable se administra por vía intravenosa 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, seguido de un periodo de 10 días de descanso en los días 12-21. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de BORTEZOMIB LIA, aunque en pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se les puede administrar 2 ciclos adicionales de BORTEZOMIB LIA. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de BORTEZOMIB LIA. Los siguientes medicamentos son administrados mediante perfusión intravenosa en el día 1 de cada ciclo de tratamiento de BORTEZOMIB LIA de 3 semanas: rituximab a dosis de 375 mg/m², ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² y doxorubicina a dosis de 50 mg/m². Prednisona se administra por vía oral a dosis de 100 mg/m² en los días 1, 2, 3, 4 y 5 de cada ciclo de tratamiento de BORTEZOMIB LIA.

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

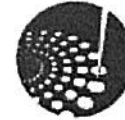
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 100.000 células/ μ l y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser ≥ 1.500 células/ μ l
- El recuento de plaquetas debe ser ≥ 75.000 células/ μ l en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina ≥ 8 g/dl
- Las toxicidades no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

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

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

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
Toxicidad Hematológica	
<ul style="list-style-type: none">• Neutropenia con fiebre Grado ≥ 3, neutropenia de más de 7 días de duración de Grado 4, un recuento de plaquetas < 10.000 células/μl	El tratamiento con BORTEZOMIB LIA se debe interrumpir hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un ANC ≥ 750 células/ μ l y recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/ μ l. • Si, después de haber

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG

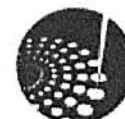


**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

	interrumpido BORTEZOMIB LIA, la toxicidad no se resuelve, como se define más arriba, se debe suspender BORTEZOMIB LIA. • Si la toxicidad se resuelve, es decir, el paciente tiene un ANC ≥ 750 células/ μl y un recuento de plaquetas ≥ 25.000 células/ μl , se puede iniciar de nuevo BORTEZOMIB LIA con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²).
Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al Día 1 de cada ciclo) de BORTEZOMIB LIA el recuento de plaquetas es < 25.000 células/ μl o ANC < 750 células/ μl	Se debe interrumpir el tratamiento de BORTEZOMIB LIA
Toxicidades no hematológicas de Grado ≥ 3 consideradas relacionadas con BORTEZOMIB LIA	Se debe interrumpir el tratamiento de BORTEZOMIB LIA hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 2 o mejor. Después, se puede iniciar de nuevo BORTEZOMIB LIA con una reducción de un nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica relacionados con BORTEZOMIB LIA, mantenga y/o modifique BORTEZOMIB LIA como se explica en la Tabla 1.

Además, cuando BORTEZOMIB LIA se administra en combinación con otros medicamentos quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis adecuadas en estos medicamentos de acuerdo con las recomendaciones de la correspondiente Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Poblaciones especiales Pacientes de edad avanzada No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con mieloma múltiple o con linfoma de células del manto. No hay estudios sobre el uso de BORTEZOMIB LIA en pacientes de edad avanzada con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Por tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población. En un estudio en linfoma de células del manto en pacientes no tratados previamente, el 42,9% y el 10,4% de los pacientes expuestos a BORTEZOMIB LIA estaban en un rango de 65-74 años y ≥ 75 años de edad, respectivamente. En pacientes ≥ 75 años, ambos regímenes, VcR-CAP así como R-CHOP, fueron menos tolerados. Insuficiencia hepática En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de la dosis y deben ser tratados según la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben empezar el tratamiento con BORTEZOMIB LIA con una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo de tratamiento, y aumentar posteriormente la dosis a 1,0 mg/m² o bien, considerar reducir aún más la dosis a 0,5 mg/m² en función de la tolerabilidad del paciente.

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Tabla 6: Modificación de la dosis de inicio recomendada para BORTEZOMIB LIA en pacientes con insuficiencia hepática

Grado de insuficiencia hepática*	Concentración de bilirrubina	Concentración de SGOT (AST)	Modificación de la dosis de inicio
Leve	≤ 1,0 x ULN	> ULN	Ninguna
	> 1,0 x - 1,5 x ULN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	> 1,5 x - 3 x ULN	Cualquiera	Reducir BORTEZOMIB LIA a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo de tratamiento. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m ² o reducir más la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en función de la tolerabilidad del paciente.
Grave	> 3 x ULN	Cualquiera	

Abreviaturas: SGOT = transaminasa glutámico oxaloacética sérica; AST = aspartato aminotransferasa; USN = límite superior del rango normal.

* De acuerdo a la clasificación NCI Organ Dysfunction Working Group para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

Insuficiencia renal

La farmacocinética de bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina [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 BORTEZOMIB LIA después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de bortezomib.

Población pediátrica

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

Reconstitución /Preparación para su Administración

BORTEZOMIB LIA puede administrarse vía intravenosa o subcutánea.

BORTEZOMIB LIA no debe administrarse por otras vías. **SU ADMINISTRACIÓN VIA INTRATECAL PUEDE RESULTAR EN LA MUERTE.**

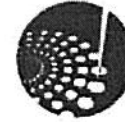
Reconstituir sólo con cloruro de sodio al 0,9%, utilizando una técnica aséptica. El producto reconstituido obtenido debe ser una solución clara e incolora a levemente amarillenta.

Diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9% se utilizan para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración.

La concentración de la solución de Bortezomib LIA reconstituida para la administración subcutánea (2,5 mg/ml) es mayor que la concentración de la solución reconstituida de Bortezomib LIA para la administración intravenosa (1 mg/ml). Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.

Para cada vial de 3,5 mg de Bortezomib LIA reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9% (Tabla 7):

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Tabla 7: Volumen de reconstitución y concentración fina

Vía de Administración	Bortezomib (mg/ vial)	Diluyente (Solución al 0,9% de Cloruro de Sodio)	Concentración Final de Bortezomib en la Solución Reconstituida
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 sobredosificación. Después de la determinación del área de superficie corporal del paciente (ASC) en metros cuadrados, utilizar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (ml) de Bortezomib LIA reconstituida a ser administrado:

- Administración Intravenosa (concentración de Bortezomib 1 mg/ml):

$\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)} = \text{Volumen Total a ser administrado 1 mg/ml}$

- Administración Subcutánea (concentración de Bortezomib 2,5 mg/ml):

$\text{Dosis de Bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)} = \text{Volumen Total a ser administrado 2,5 mg/ml}$

La solución reconstituida debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Si se observa cualquier decoloración o partícula, el producto reconstituido no debe utilizarse.

- *Descarte*

Bortezomib LIA 3,5 mg es para uso en dosis única. Cualquier sobrante debe ser descartado siguiendo los procedimientos de descarte aprobados.

- *Estabilidad*

La solución reconstituida, tanto para vía subcutánea como intravenosa, es estable por 8 horas a temperatura menor de 25°C, conservada en su envase original, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario, se debe administrar inmediatamente luego de su reconstitución.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, al boro o a alguno de los excipientes incluidos. Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica. Cuando BORTEZOMIB LIA se administre en combinación con otros medicamentos, consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

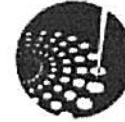
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Cuando BORTEZOMIB LIA se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con BORTEZOMIB LIA. Cuando se administre talidomida, se precisa una particular atención tanto a los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo.

Administración intratecal

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de BORTEZOMIB LIA. BORTEZOMIB LIA 1 mg polvo para solución inyectable se debe administrar únicamente por vía intravenosa, mientras que BORTEZOMIB LIA 3,5 mg polvo para solución inyectable se puede

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

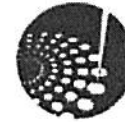
administrar por vía intravenosa o subcutánea.
BORTEZOMIB LIA no se debe administrar por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal

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

Toxicidad hematológica

El tratamiento con BORTEZOMIB LIA se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios con pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con BORTEZOMIB LIA y en pacientes con LCM no tratados previamente tratados con BORTEZOMIB LIA en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (VcR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con BORTEZOMIB LIA y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial < 75.000/microlitro (μl), el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento \leq 25.000/microlitro (μl) durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/microlitro (μl); en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/microlitro (μl), sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de \leq 25.000 / μl durante el estudio. En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado \geq 3 en el grupo de tratamiento con BORTEZOMIB LIA (VcR-CAP) comparado con el grupo no tratado con BORTEZOMIB LIA (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo VcR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (VcR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; RCHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo VcR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron transfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes del grupo R-CHOP. Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con BORTEZOMIB LIA. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de BORTEZOMIB LIA. El tratamiento con BORTEZOMIB LIA debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es < 25.000/microlitro (μl) o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es \leq 30.000/microlitro (μl). Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia. Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con BORTEZOMIB LIA. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado. En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con BORTEZOMIB LIA y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. En el estudio



LYM-3002, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo VcR-CAP y al 61% de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster

Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con BORTEZOMIB LIA. 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 LIA+Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona (14 % versus 4 % respectivamente). En pacientes con LCM (estudio LYM-3002), la incidencia de infección por herpes zóster fue del 6,7% en el brazo VcR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP.

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)

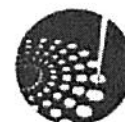
Cuando rituximab se usa en combinación con BORTEZOMIB LIA, antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y BORTEZOMIB LIA. Se debe considerar la profilaxis antiviral. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de rituximab para más información.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con BORTEZOMIB LIA. 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 LIA. 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 LIA si se diagnostica LMP.

Neuropatía periférica

El tratamiento con BORTEZOMIB LIA se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que suele ser fundamentalmente sensitiva. Sin embargo, se han descrito casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5. Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad. En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe someter a los pacientes a evaluación neurológica y puede estar indicada una modificación de



las dosis o la pauta de BORTEZOMIB LIA. La neuropatía ha sido manejada con medidas de soporte y otros tratamientos. Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben BORTEZOMIB LIA en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej. talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento. Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos.

Convulsiones

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

Hipotensión

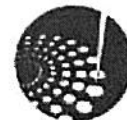
El tratamiento con BORTEZOMIB LIA se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con BORTEZOMIB LIA (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de BORTEZOMIB LIA y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con bortezomib o bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

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

Insuficiencia cardíaca

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



de insuficiencia cardiaca deben someterse a vigilancia estrecha.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma

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

Trastornos pulmonares

Se han comunicado casos raros de infiltrado pulmonar difuso agudo de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en pacientes en tratamiento con BORTEZOMIB LIA. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento. En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar el tratamiento con BORTEZOMIB LIA. En un ensayo clínico, a dos pacientes (de entre dos) se les administró mediante perfusión continua dosis altas de citarabina (2 gramos/m² por día) con daunorubicina y BORTEZOMIB LIA durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mielógena aguda, produciéndose la muerte en el curso del tratamiento debido a un síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) temprano y el estudio fue cerrado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 gramos/m² por día) por perfusión continua, más de 24 horas.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Acontecimientos hepáticos

En pacientes que reciben BORTEZOMIB LIA y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con bortezomib.

Síndrome de lisis tumoral

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

Medicamentos concomitantes

**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG**



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19. Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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. En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), se observó un incremento medio de la AUC para bortezomib del 35% (CI90% [1,032 a 1,772]) basado en datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando se administre bortezomib en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, ritonavir). En un estudio de interacción fármaco-fármaco evaluando el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa) de omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19 basado en datos de 17 pacientes, se observó que no hubo ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de bortezomib. Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa) de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de bortezomib del 45% basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan) no está recomendado, ya que la eficacia puede verse reducida. En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), de dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib basado en datos de 7 pacientes. Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de melfalán-prednisona sobre la farmacocinética de bortezomib (por vía intravenosa), mostró un aumento medio de la AUC para bortezomib del 17 % basado en datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante. Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con BORTEZOMIB LIA, pueden precisar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

No se dispone de datos clínicos de bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratogénico de bortezomib. En estudios no clínicos,



bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado. BORTEZOMIB LIA no se debe usar durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera el tratamiento con BORTEZOMIB LIA. Si se decide usar BORTEZOMIB LIA durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto. Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratógenos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. La talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de la talidomida. Los pacientes que reciban BORTEZOMIB LIA en combinación con talidomida deben adherirse al programa de prevención del embarazo de la talidomida. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de la talidomida para información adicional.

Lactancia

Se desconoce si bortezomib se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con BORTEZOMIB LIA.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de fertilidad con BORTEZOMIB LIA.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

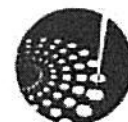
Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con BORTEZOMIB LIA incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía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

Tabla de reacciones adversas

Mieloma Múltiple

Las siguientes reacciones adversas en la Tabla 8, fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con BORTEZOMIB LIA. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con BORTEZOMIB LIA a 1,3 mg/m² e incluidos en la Tabla 8. En total, BORTEZOMIB LIA fue administrado para el tratamiento del mieloma múltiple en 3.974 pacientes. A continuación se enumeran 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

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



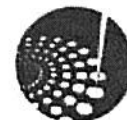
**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

(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. La Tabla 8 se ha generado usando la Versión 14.1 de MedDRA. Se han incluido también las reacciones adversas postcomercialización no observadas durante los ensayos clínicos.

Tabla 8: reacciones adversas en los pacientes tratados con Bortezomib monoterapia o en combinación

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción Adversas
Infecciones e Infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética#, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral
Neoplasias benignas, malignas y 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	Linfopenia*, leucopenia*
	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 endocrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo.
Trastornos del metabolismo y 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

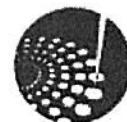
BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Trastornos Psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco frecuentes	Temblor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible#, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Ciática, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babelo, 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 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#, Parada cardiorrespiratoria*, 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, Parada sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*

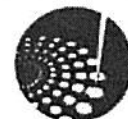
BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

	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, Linfoedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar# , Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo obstrucción en el intestino delgado, Íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por Clostridium difficile)*, Colitis isquémica# , Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
Trastornos hepato biliares	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de BuddChiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofilica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica#, Síndrome de Stevens-Johnson# , Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de decúbito# , Acné*,

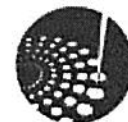
**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG**



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

		Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor 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), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo 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	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial,

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

complicaciones de procedimientos terapéuticos		Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Reacción adversa postcomercialización

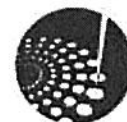
Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad de BORTEZOMIB LIA en 240 pacientes con LCM tratados con BORTEZOMIB LIA a 1,3 mg/m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (VcR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [RCHOP] fue relativamente consistente con el observado en pacientes con mieloma múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (VcR-CAP) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos acontecimientos en ambos brazos de tratamiento, es indicativo de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a BORTEZOMIB LIA. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en mieloma múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un $\geq 5\%$ superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar.

A continuación en la tabla 9 se incluyen las reacciones adversas identificadas como aquellas con una incidencia $\geq 1\%$, incidencia similar o superior en el brazo VcR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo VcR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo VcR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con BORTEZOMIB LIA en base a datos históricos en los estudios de mieloma múltiple. A continuación se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos 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 incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La Tabla 9 se ha generado usando la Versión 16 de MedDRA.

Tabla 9: Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con VcR-CAP

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG

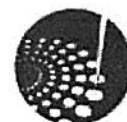


**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

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

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

**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG**



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

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

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

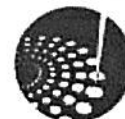
Reactivación del virus Herpes zóster

Mieloma Múltiple

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama Vc+M+P. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento Vc+M+P fue del 17% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3% en los pacientes que sí la recibieron. Linfoma de células del manto Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57%) en el brazo VcR-CAP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento VcR-CAP fue del 10,7% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3,6% en los pacientes que sí recibieron profilaxis antiviral.

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

**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG**



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

Linfoma de células del manto

En el grupo de pacientes no tratados con BORTEZOMIB LIA (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; R-CHOP) se produjo infección con VHB con desenlace mortal en el 0,8% (n = 2) y en el 0,4% (n = 1) de los pacientes que recibieron BORTEZOMIB LIA en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (VcR-CAP). La incidencia global de las infecciones por hepatitis B fue similar en pacientes tratados con VcR-CAP o con R-CHOP (0,8% frente al 1,2% respectivamente).

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

Mieloma Múltiple

En los ensayos en los que BORTEZOMIB LIA fue administrado como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona (estudio IFM-2005-01), y dexametasona-talidomida (estudio MMY-3010), la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes en combinación se presenta en la siguiente tabla:

Tabla 9: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

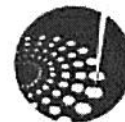
	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx N=(130)
Incidencia de NP (%)				
Todos los grados	3	15	12	45
≥ grado 2	1	10	2	31
≥ grado 3	<1	5	0	5
Suspensión por NP	<1	2	1	5
VDDx = vincristina, doxorubicina, dexametasona; VcDx = BORTEZOMIB, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; VcTDx = BORTEZOMIB, talidomida, dexametasona; NP = neuropatía periférica Nota: la neuropatía periférica incluye los términos preferidos: neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.				

Linfoma de células del manto En el estudio LYM-3002 en que BORTEZOMIB LIA se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 10: Incidencia de neuropatía periférica en el estudio LYM-3002 por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica

	VcR-CAP (N = 240)	R-CHOP (N = 242)
Incidencia de NP (%)		
Todos los grados de NP	30	29
≥ Grado 2 NP	18	9
≥ Grado 3 NP	8	4
Interrupción por NP (%)	2	< 1

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

VcR-CAP = BORTEZOMIB LIA, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; NP = Neuropatía periférica. Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, y neuropatía periférica sensitivomotora.

Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto

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

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

En el estudio Fase III, los pacientes que recibieron BORTEZOMIB LIA 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 LIA. 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

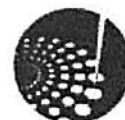
En un estudio en el que el retratamiento con BORTEZOMIB LIA fue administrado a 130 pacientes con mieloma múltiple en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía BORTEZOMIB LIA, los acontecimientos adversos más frecuentes de todos los grados que aparecieron en al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

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

**BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMID 3,5 MG**



**Laboratorio
Internacional
Argentino SA**

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez – Tel: (011) 4962-6666 / 2247 Hospital A. Posadas – Tel: (011) 4654-6648 y 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente (desde 15 hasta 30°C), protegido de la luz en su envase original. La vida útil del producto conservado según las indicaciones es de 24 meses.

PRESENTACIÓN

Bortezomib LIA se presenta en frascos ampolla. Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de bortezomib (activo) y manitol.

Cada estuche contiene 1 unidad de Bortezomib LIA acompañada de un prospecto aprobado.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Directora Técnica: Farm. Paula Fernandez

Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A.

Calle 8 esquina Calle 7, Parque Industrial Pilar, Pilar, Pcia. Buenos Aires. Argentina.

Rev. Octubre 2017



Laboratorio Internacional Argentino SA
CUIT 30501676892
Directorio



GHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMIB 3,5 MG/VIAL LIOFILIZADO INYECTABLE

PROYECTO DE ETIQUETA

BORTEZOMIB LIA

BORTEZOMIB 3,5 MG

Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: polvo liofilizado con Bortezomib 3,5 mg y excipientes c.s.

Vía administración: IV y SC.

Lote:

Vto.:

Conservar a temperatura ambiente (desde 15 hasta 30°C), protegido de la luz en su envase original.

Certificado N°

Laboratorio Internacional Argentino S.A.

Rev. Octubre 2016



MOGLIA Jorge Alberto
DU 4425255
Director Técnico
Laboratorio Internacional Argentino S.A.
30501676892



Laboratorio Internacion Argentino S.A.
CUIT 30501676892
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMIB 3,5 MG/VIAL LIOFILIZADO INYECTABLE

PROYECTO DE ESTUCHE

BORTEZOMIB LIA

BORTEZOMIB 3,5 MG

Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 1 frasco-ampolla con liofilizado.

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg

Manitol 35 mg

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Vía administración: IV y SC.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente (desde 15 hasta 30°C), protegido de la luz en su envase original.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Farm. Jorge Moglia

Elaborado en: Laboratorio Internacional Argentino S.A.

Calle 8 esquina Calle 7, Parque Industrial Pilar, Pilar, Pcia. Buenos Aires. Argentina.

BORTEZOMIB LIA
BORTEZOMIB 3,5 MG/VIAL LIOFILIZADO INYECTABLE

Rev. Enero 2015



MOGLIA Jorge Alberto
DU 4425255
Director Técnico
Laboratorio Internacional Argentino S.A.
30501676892



Laboratorio Internacion Argentino S.A.
CUIT 30501676892
Directorio



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Buenos Aires, 23 DE AGOSTO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 8602

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58791

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7426

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BORTEZOMIB LIA

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

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

Excipiente (s)
MANITOL 35 mg

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

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

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: CONSERVADA EN SU ENVASE ORIGINAL, REALIZADA EN CONDICIONES ASÉPTICAS

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.	1919/15	CALE N°8, ESQUINA N° 7, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

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

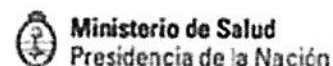
Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.	1919/15	CALLE N° 8 ESQUINA N° 7, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
--	---------	--	----------------------	---------------------

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO INTERNACIONAL ARGENTINO S.A.	1919/15	CALLE N° 8, ESQUINA N° 7, PARQUE INDUSTRIAL PILAR	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000109-16-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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