



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 774

BUENOS AIRES, 20 DE ENERO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000223-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.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).

DISPOSICIÓN N° 774



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 774

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.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 ORIENTAL y nombre/s genérico/s BORTEZOMIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

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 - 23/05/2016 10:48:44, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 23/05/2016 10:48:44, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 09/09/2014 16:53:39, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 09/09/2014 16:53:39 .

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

DISPOSICIÓN N° 774



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF - 23/05/2016 10:48:44 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 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Información para el paciente

BORTEZOMIB ORIENTAL BORTEZOMIB 3.5 mg Polvo liofilizado inyectable

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 observa alguno de los efectos secundarios, o si usted nota efectos secundarios no mencionados en este folleto, por favor hable con su médico. Vea la sección 4.

Que hay en este prospecto:

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

1. Qué es BORTEZOMIB ORIENTAL y para que es utilizado

BORTEZOMIB ORIENTAL contiene como sustancia activa bortezomib, un llamado "inhibidor de proteasoma". Los Proteasomas juegan un papel importante en el control de la función celular y el crecimiento. Al interferir con su función, bortezomib puede destruir las células cancerosas.

BORTEZOMIB ORIENTAL se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple (cáncer en las células plasmáticas) y en el tratamiento de pacientes con linfoma de células de manto (cáncer en los ganglios linfáticos).

2. Que necesita saber antes de usar Bortezomib Oriental

No use Bortezomib

- Si es alérgico a la sustancia activa o algún otro ingrediente del medicamento (listado en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Debe usted decirle a su doctor si tiene algo de lo siguiente:

- Números bajos de glóbulos rojos o blancos en sangre
- Problemas de sangrado y/o bajo número de plaquetas en sangre
- Diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos
- Desmayos, mareos o vértigo en el pasado
- Problemas renales de moderados a severos
- Problemas hepáticos
- Entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies (neuropatía) en el pasado
- Problemas cardíacos o de presión arterial
- Dificultad para respirar o tos, convulsiones
- Pérdida de la memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar o pérdida de la visión. Estos pueden ser signos de una infección grave del cerebro y el médico puede sugerir exámenes adicionales y seguimiento.

Deberá realizarse pruebas de sangre regulares antes y durante el tratamiento con BORTEZOMIB ORIENTAL, para chequear el conteo celular regularmente.

Debe leer el prospecto de todos los productos medicinales a tomar en combinación con BORTEZOMIB ORIENTAL para información relacionada con estos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con BORTEZOMIB ORIENTAL.

Niños y adolescentes

Bortezomib no debe ser usado en niños ni adolescentes porque no se sabe como les afectará el medicamento.

Otros medicamentos y BORTEZOMIB

Por favor dígame a su doctor si está tomando algún otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin una prescripción.

En particular, dígame a su doctor si esta usando medicamentos que contengan algunas de estas sustancias activas siguientes:

- Ketoconazol, usada para el tratamiento de infecciones fúngicas
- Rifampicina, antibiótico usado para infecciones bacterianas
- Carbamazepina, fenobarbital usado para el tratamiento de la epilepsia
- St. John's Wort (hipericum perforatum), usado para la depresión u otras condiciones
- Antidiabéticos orales.

Embarazo y lactancia

Usted no debe usar BORTEZOMIB ORIENTAL si esta embarazada, a menos que sea claramente necesario.

Ambos hombres y mujeres que reciben BORTEZOMIB ORIENTAL deben utilizar una anticoncepción eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, el embarazo ocurre, dígame a su médico inmediatamente.

Usted no debe amamantar durante el uso de BORTEZOMIB ORIENTAL. Hable con su médico cuando este segura de reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.

Manejo y uso de máquinas

BORTEZOMIB ORIENTAL puede causar cansancio, mareos, desmayos o visión borrosa. No conduzca ni opere máquinas o herramientas; si experimenta estos efectos secundarios, incluso si no lo hace, aún debe ser cauteloso.

3. Cómo usar BORTEZOMIB ORIENTAL

Este medicamento es para uso intravenoso y subcutáneo. BORTEZOMIB ORIENTAL será administrado por una profesional del cuidado de la salud experimentado en el uso de medicamentos citotóxicos.

El polvo de BORTEZOMIB ORIENTAL debe ser disuelto antes de la administración. Esto se hará por un profesional de cuidado de la salud.

La solución resultante puede ser inyectada en la vena (vía intravenosa) o debajo de su piel (subcutánea). Bortezomib NO puede se inyectado en su fluido espinal (vía intratecal)

Su médico trabajará su dosis de BORTEZOMIB ORIENTAL según su altura y peso (superficie corporal). La dosis inicial habitual de BORTEZOMIB ORIENTAL es 1,3 mg/m² superficie corporal dos veces por semana.

Su médico puede cambiar la dosis y el número total de ciclos, dependiendo de su enfermedad, su respuesta al tratamiento en la ocurrencia de ciertos efectos secundarios y en sus condiciones subyacentes.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, BORTEZOMIB ORIENTAL puede causar efectos secundarios, aunque no todo el mundo los tiene. Algunos de estos efectos pueden ser graves.

- **Neuropatía periférica:** BORTEZOMIB puede causar daños en los nervios, una condición llamada neuropatía periférica. Usted puede sentir debilidad muscular, hormigueo, ardor, dolor, pérdida de sensibilidad en sus manos y pies. Cualquiera de estos síntomas puede ser severo. Dígame a su médico si usted nota alguno de estos síntomas. Su doctor puede cambiar la dosis, esquema de administración o interrumpir el tratamiento. Si usted tiene neuropatía periférica antes de comenzar el tratamiento, su médico considerará la posibilidad de administrar el medicamento por vía subcutánea.

- **Baja presión sanguínea:** BORTEZOMIB puede causar una baja de presión sanguínea brusca. Dígame a su médico si tiene presión baja, si se siente mareado o con la sensación de tener un desmayo. Si usted toma otra medicación que baja su presión sanguínea, dicha dosis de medicación puede ser ajustada.

Si usted no está tomando suficientemente líquidos, puede ser necesario administrar fluidos por vía intravenosa.

- **Problemas cardíacos:** el tratamiento con BORTEZOMIB puede causar o empeorar problemas en el ritmo cardíaco, o falla cardíaca. Su doctor puede realizarle un monitoreo estrecho si usted tiene riesgo de sufrir algún problema cardíaco. Dígame a su médico si experimenta dolor o presión en el pecho, palpitaciones, hinchazón en tobillos o pies o respiración entrecortada.

- **Problemas pulmonares:** se han reportado casos de problemas pulmonares en pacientes que recibían BORTEZOMIB, alguno de ellos fatales. Dígame a su médico si tiene tos, respiración entrecortada, sibilancias o dificultad para respirar.

- **Problemas hepáticos:** si usted tiene problemas en el hígado, puede ser más difícil para su cuerpo eliminar el BORTEZOMIB. BORTEZOMIB ha causado falla hepática repentina en pacientes que estaban tomando varias medicaciones o que sufrían otras condiciones médicas serias. Los síntomas de falla hepática incluyen coloración amarilla en ojos y piel (ictericia) y cambios en los valores de enzimas hepáticas (medidas en las pruebas de sangre). Su doctor le hará un estrecho monitoreo si tiene problemas en el hígado.

- **Leucoencefalopatía Posterior Reversible (LPR):** se han reportado casos de esta condición, LPR, en pacientes que fueron tratados con BORTEZOMIB. Los pacientes con esta condición, pueden tener convulsiones, alta presión sanguínea, dolor de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de visión. En estos casos se debe interrumpir el tratamiento con BORTEZOMIB.

- **Problemas Gastrointestinales:** el tratamiento con BORTEZOMIB puede causar náuseas, vómitos, diarrea y constipación. Si los síntomas son severos, su médico puede administrarle fluidos por vía intravenosa y/u otra medicación.

- **Neutropenia (bajo nivel de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos):** BORTEZOMIB puede causar una bajo nivel de glóbulos blancos (células que luchan contra infecciones en el cuerpo). El bajo nivel de glóbulos blancos, produce un gran aumento de riesgo de infecciones. Dígame a su médico si tiene fiebre o cree tener una infección.

- **Trombocitopenia (bajo nivel de plaquetas):** BORTEZOMIB puede causar bajo niveles de plaquetas (las células que participan en la cicatrización). Si usted tiene niveles de plaquetas muy bajos, posee un alto riesgo de sufrir sangrados. Su médico le puede recomendar una transfusión de plaquetas.

Se le harán controles periódicos de sangre para verificar el conteo de células sanguíneas, de acuerdo a los resultados. Su médico puede cambiar la dosis y/o esquema de tratamiento.

- **Síndrome de Lisis Tumoral (SLT):** este síndrome puede causar un desbalance en la sangre que puede afectar su corazón y/o riñones. El SLT puede ocurrir en los tratamientos para cáncer. Su médico monitoreará su sangre, orina para hallar signos de esta condición. Si usted desarrolla SLT, su médico interrumpirá el tratamiento.

Más de 1 de 5 pacientes (20%) que recibieron BORTEZOMIB, experimentaron los siguientes eventos adversos: náuseas, diarrea, trombocitopenia, neutropenia, neuropatía periférica, fatiga, neuralgia, anemia, leucopenia (bajo niveles de glóbulos blancos en sangre), constipación, vómitos, rash, fiebre y anorexia.

5. Cómo almacenar BORTEZOMIB ORIENTAL

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.

No almacenar por encima de 30° C. Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de la preparación. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, su uso almacenamiento y condiciones de uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, la solución reconstituida es estable durante

8 horas a temperatura menor a 30° C almacenado en el vial original, con un tiempo total de almacenamiento para el medicamento reconstituido no superior a 8 horas antes de la administración.

BORTEZOMIB ORIENTAL 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 ORIENTAL

Cada frasco contiene 3,5 mg de bortezomib (activo) y manitol.

"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 de la Nación (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Carlos Lopez- Farmacéutico

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A- García de Cossio 6160/62/64, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en:

Nazarre 3446/54 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Rev. 08-2015

R
N
A
F
R
E
Y
R
A
F
E
R
E
Y
R
A



firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LOPEZ Carlos Norberto
CUIL 20149236369



FERREYRA Hugo Angel
Representante Legal
Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.
30521298495

Página 4 de 4

PROYECTO DE RÓTULO (ETIQUETA)

BORTEZOMIB ORIENTAL

BORTEZOMIB 3,5 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

Vía administración: IV, SC.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, protegido de la luz en su envase original.

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

Certificado N°

Director Técnico: Carlos Norberto Lopez- Farmacéutico

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A-

Elaborado en:

Nazarre 3446/54 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Rev. 08-2014



LOPEZ Carlos Norberto
Director Técnico
Oriental Farmaceutica Industrial Comercial e
Inmobiliaria Sociad
30-52129849-5



firma
Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



FERREYRA Hugo Angel
Representante Legal
ORIENTAL FARMACEUTICA INDUSTRIAL
COMERCIAL E INMOBILIARIA SOCIED
30521298495

PROYECTO DE RÓTULO (ESTUCHE)

BORTEZOMIB ORIENTAL

BORTEZOMIB 3,5 mg

Inyectable liofilizado

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: Intravenosa, subcutánea.

Lote:

Fecha de vencimiento:

Conservar a temperatura entre 15 y 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 de la Nación (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Carlos Norberto Lopez- Farmacéutico

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A- García de Cosslo 6160, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en:

Nazarre 3446/54 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Rev. 08-2014



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



LOPEZ Carlos Norberto
Director Técnico
Oriental Farmaceutica Industrial Comercial e
Inmobiliaria Socied
9052129849-5



FERREYRA Hugo Angel
Representante Legal
ORIENTAL FARMACEUTICA INDUSTRIAL
COMERCIAL E INMOBILIARIA SOCIED
9052129849-5

Página 2 de 2

PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE ROTULOS

O I N A F R M C U I A

PROYECTO DE PROSPECTO

BORTEZOMIB ORIENTAL
BORTEZOMIB 3,5 MG
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg. Excipientes: Manitol 35,0 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico.

Código ATC: L01XX32

INDICACIONES

- Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.
- Tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

El bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina, del proteasoma 26S en células de mamíferos. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteasoma- ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo, de esta manera, la homeostasis entre las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis prevista que puede afectar a múltiples cascadas de señalización en la célula. Esta alteración de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos han demostrado que el bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas *in vitro*. El bortezomib causa un retraso en el desarrollo tumoral *in vitro* en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n = 12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de bortezomib (C_{max}) fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/mL para la dosis de 1,0 mg/m² y de 89 a 120 ng/mL para la dosis de 1,3 mg/m². La vida media de eliminación promedio del bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1,0 mg/m² y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/m². Los *clearances* corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución del bortezomib medio se extendió de aproximadamente 498 a 1884 L/m² luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión del bortezomib a las proteínas plasmáticas se promedió en un 83% por sobre el rango de concentración de 100-1000 ng/ml.

Metabolismo

El bortezomib es principalmente metabolizado por oxidación mediante las enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2.

El metabolismo de Bortezomib por las enzimas CYP 2D6 y 2C9 es menor. La vía metabólica principal consiste en la desboronación para la formación de dos metabolitos desboronados que luego se someten a la hidroxilación en varios metabolitos. Los metabolitos desboronados por el bortezomib son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S.

Eliminación:

No se han determinado en humanos las vías de eliminación del bortezomib.

Poblaciones especiales

Deterioro hepático: El efecto del deterioro hepático (ver Tabla 4 para la definición de deterioro hepático) sobre la farmacocinética del bortezomib fue determinado en 60 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0.5 a 1.3 mg/m². Cuando se comparó con los pacientes con la función hepática normal, el deterioro hepático leve no alteró la dosis normalizada AUC de bortezomib. Sin embargo los valores medios de AUC de dosis normalizada se incrementaron en aproximadamente 60% en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con deterioro hepático moderado o severo, y deben ser monitoreados de cerca (ver Tabla 4).

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

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

Cuando se administra por vía intravenosa, Bortezomib Oriental se administra como una inyección en bolo de 3 a 5 segundos.

Bortezomib Oriental es sólo para uso intravenoso o subcutáneo. Bortezomib Oriental no se debe administrar por ninguna otra vía.

Debido a que cada vía de administración tiene una concentración final diferente en la Solución reconstituida, se debe tener precaución en el cálculo del volumen a ser administrado.

• Dosis recomendada para Mieloma Múltiple sin tratamiento previo

Se administra en combinación con Melfalán oral (M) y Prednisona oral (P) durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 1. En ciclos 1-4, se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En los ciclos 5-9, se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir al menos 72 hs entre dosis sucesivas de Bortezomib Oriental (B).

Tabla 1: Régimen de Dosis Recomendado para Bortezomib Oriental cuando se usa en combinación con Melfalán y Prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratada previamente

Bortezomib 2 veces por semana (Ciclos 1-4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso
Melfalán (9 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--	--	--	Período de descanso
Prednisona (60mg/m ²)												

BORTEZOMIB una vez por semana (Ciclo 5-9)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	Día 1	--	--		Día 8		Período de descanso	Día 22		Día 29		Período de descanso
Melfalán (9 mg/m ²) Prednisona (60mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--			Período de descanso

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

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

Tabla 2 – Modificaciones de la dosis durante ciclos subsiguientes:

Toxicidad	Modificación de la dosis o retraso
Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo.	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
Si el recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ o RAN $\leq 0.75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de Bortezomib (distinto al día 1)	La dosis de Bortezomib Oriental se debe demorar
Si se demoran varias dosis de Bortezomib en un ciclo (≥ 3 dosis durante una administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante una administración semanal)	La dosis de Bortezomib Oriental se debe reducir en 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)
Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3	La terapia con Bortezomib Oriental se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o al valor basal. Luego Bortezomib Oriental se puede reiniciar con una reducción del 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 relacionado con Bortezomib Oriental Bortezomib y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar Bortezomib Oriental como se describe en la Tabla 5.

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

- **Dosis recomendada para Linfoma de Células del Manto sin tratamiento previo**

Una dosis de 1,3 mg/ m² intravenosa de Bortezomib Oriental se administra en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida y Doxorubicina vía intravenosa junto a Prednisona oral durante 6 ciclos de tratamiento de 3 semanas como se muestra en la Tabla 3. Bortezomib Oriental es administrado en primer lugar, seguido por Rituximab. Bortezomib Oriental es administrado dos veces por semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido por un periodo de descanso

de 10 días entre los días 12 y 21. Para pacientes que registren la primera respuesta al tratamiento en el ciclo 6, dos ciclos adicionales son recomendados (hasta 8 ciclos). Deben transcurrir al menos 72 hs entre dosis sucesivas de Bortezomib Oriental.

Tabla 3: Régimen de Dosis para Pacientes con Linfoma de Células del Manto sin tratamiento previo

BORTEZOMIB 2 veces por semana (6 ciclos de 3 semanas)^a								
Semana	1					2		3
Bortezomib (1,3mg/ m ²)	Día 1	--	--	Día 4	--	Día 8	Día 11	Periodo de descanso
Rituximab (375 mg/ m ²) Ciclofosfamida (750 mg/ m ²) Doxorubicina (50 mg/m ²)	Día 1	--	--			--	--	Periodo de descanso
Prednisona (100mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	--	--	Periodo de descanso

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

- Modificación de dosis para Bortezomib Oriental cuando se administra en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona

Antes del primer día de cada ciclo:

- El recuento de plaquetas debe ser $\geq 100 \times 10^9 / L$ y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser $\geq 1,5 \times 10^9 / L$
- La hemoglobina debe ser $\geq 8 g / dL$ (al menos 4,96 mmol / L)
- La toxicidad No Hematológica debería haber recuperado el nivel basal o Grado 1.

La terapia con Bortezomib Oriental deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad hematológica Grado 3 o toxicidades no hematológicas, excluyendo una neuropatía (ver PRECAUCIONES). A continuación en la Tabla 4 se indican los ajustes de dosis:

Tabla 4: Modificación de dosis para los Días 4,8 y 11 durante los ciclos de la terapia con Bortezomib Oriental en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona.

Toxicidad Hematológica	Modificación de Dosis o Retraso
Neutropenia Grado 3 o Superior , o recuento de plaquetas $\leq 25 \times 10^9 / L$	Suspender la terapia con Bortezomib Oriental por 2 semanas hasta que el paciente presente un valor de RAN superior a $0,75 \times 10^9 / L$ y un recuento de plaquetas igual o superior a $25 \times 10^9 / L$. <ul style="list-style-type: none"> • Si después de la suspensión de la terapia con Bortezomib Oriental, la toxicidad no resuelve, Se debe discontinuar el uso de Bortezomib Oriental. • Si la toxicidad se resuelve de forma que el paciente tiene un RAN igual o superior a $0,75 \times 10^9 / L$ y un recuento de plaquetas igual o superior a $25 \times 10^9 / L$, la dosis de Bortezomib

	Oriental se debe reducir en 1 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)
Toxicidad no Hematológica Grado 3 o Superior	Suspender la terapia con Bortezomib Oriental hasta que la toxicidad sea Grado 2 o inferior. Luego, reiniciar la misma a un nivel de dosis inferior (de 1,3 mg/ m ² a 1 mg/ m ² , o de 1 mg/ m ² a 0,7 mg/ m ²) Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib Oriental -y/o neuropatía periférica, mantener o modificar Bortezomib Oriental como se indica en la Tabla 5.

Para información adicional concerniente al Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona, ver la información de prescripción del fabricante.

- **Dosis recomendada y modificación de dosis para recidivas de Mieloma Múltiple o recidivas en Linfoma de células del Manto**

La dosis recomendada de Bortezomib Oriental es 1,3 mg/m²/dosis administrada dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21).

Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, Bortezomib Oriental puede ser administrado con el esquema estándar o, para recidivas de Mieloma Múltiple, con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35) Por lo menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib Oriental.

Los pacientes con Mieloma Múltiple que han respondido previamente al tratamiento con Bortezomib Oriental (ya sea solo o en combinación) y que han sufrido una recaída al menos 6 meses después de su terapia previa con Bortezomib Oriental, pueden re-iniciar la terapia con Bortezomib Oriental en la última dosis tolerada.

A los pacientes con repetición del tratamiento se administra Bortezomib Oriental dos veces por semana (días 1, 4, 8 y 11) cada tres semanas durante un máximo de 8 ciclos. Al menos 72 horas deben transcurrir entre dosis consecutivas de Bortezomib Oriental. Bortezomib Oriental se puede administrar ya sea como agente único o en combinación con Dexametasona.

La terapia con Bortezomib Oriental deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o toxicidad hematológica Grado 4, excluyendo una neuropatía, tal como se expone a continuación (ver PRECAUCIONES). Una vez que se han resuelto los síntomas de la toxicidad se puede reiniciar el tratamiento con Bortezomib Oriental con una reducción de la dosis del 25% (1,3 mg/m²/dosis reducida a 1,0 mg/ m²/dosis; 1,0 mg/ m²/dosis reducida a 0,7 mg/ m²/dosis).

- **Modificación de Dosis para Neuropatía Periférica**

Iniciar la terapia con Bortezomib Oriental por vía subcutánea es recomendada en pacientes con neuropatía periférica pre-existentes o con alto riesgo de desarrollarla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con Bortezomib Oriental sólo después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o empeoramiento durante la terapia con Bortezomib Oriental pueden requerir una disminución en la dosis y/ o un esquema de dosificación menos intenso.

Ver en la Tabla 5 las pautas de dosis o de modificación del esquema, para los pacientes que experimentan dolor neuropático y/ o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib Oriental.

Tabla 5: Modificación de la Dosis Recomendada para una Neuropatía Motora o Sensorial Periférica y/o Dolor Neuropático Relacionado con Bortezomib Oriental

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

(*) Criterios de Toxicidad Comunes NC1

- **Modificación de dosis en Poblaciones especiales**

Ancianos

No hay evidencia que sugiera que el ajuste de dosis es necesario en pacientes mayores de 65 años.

Deterioro hepático

Bortezomib Oriental es metabolizado por las enzimas hepáticas. Por lo tanto, la exposición al Bortezomib en pacientes con deterioro hepático se encuentra aumentada. Estos pacientes deben ser tratados con dosis reducidas y ser monitoreados de cerca para detectar la aparición de toxicidades.

Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deberían ser tratados con la dosis recomendada de Bortezomib Oriental. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con Bortezomib Oriental en una dosis reducida de 0,7mg/m², por inyección durante el primer ciclo y se puede considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m² o una futura reducción de la dosis a 0,5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (ver tabla 6).

Tabla 6: Modificación Recomendada de la Dosis Inicial para Bortezomib Oriental en Pacientes con Deterioro Hepático

Grado de deterioro	Nivel de Bilirrubina	Niveles de SGOT (AST)	Modificación de la Dosis Inicial
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 Oriental a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Considerar el escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m ² o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en base a la tolerabilidad del paciente.
Severo	> 3 x ULN	Cualquiera	

Abreviaturas: SGOT: glutamato-oxalacetato transaminasa sérica;

AST= aspartato aminotransferasa; ULN= Límite superior del rango normal.

Deterioro renal

La farmacocinética del Bortezomib no se ve influenciada por el deterioro renal leve a moderado (Clearance de Creatinina > 20 ml/min/1,73 m²), por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis en estos pacientes.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bortezomib en pacientes menores de 18 años.

Precauciones para la administración

Es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel.

Durante la manipulación de este medicamento, debe utilizarse estrictamente una técnica aséptica, debido a que no contiene preservantes.

Se han reportado casos fatales por administración intratecal inadvertida. Bortezomib Oriental 3,5 MG NO DEBE ADMINISTRARSE POR VÍA INTRATECAL. La administración es exclusivamente por vía intravenosa y/o subcutánea.

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

Cuando se administra por vía subcutánea, los lugares para cada inyección (muslo o abdomen) se deben rotar. Las nuevas inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm del último sitio de aplicación y nunca en zonas sensibles, lastimadas, eritematosas, o endurecidas.

Si tras la administración subcutánea de Bortezomib Oriental se producen reacciones locales en el sitio de inyección, se puede administrar por vía subcutánea una solución menos concentrada Bortezomib Oriental (1 mg / ml en lugar de 2,5 mg / ml) Como alternativa, la vía de administración intravenosa debe ser considerada.

Reconstitución /Preparación para su Administración Subcutánea e intravenosa

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

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 reconstituida para la administración subcutánea (2,5 mg/ ml) es mayor que la concentración de la solución reconstituida de Bortezomib 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 Oriental reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9%. (Tabla 7):

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

- Estabilidad

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de la preparación. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, su uso almacenamiento y condiciones de uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, la solución reconstituida es estable durante 8 horas a temperatura menor a 30° C almacenado en el vial original, con un tiempo total de almacenamiento para el medicamento reconstituido no superior a 8 horas antes de la administración.

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

CONTRAINDICACIONES

Bortezomib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bortezomib, boro o manitol

Bortezomib está contraindicado para la administración intratecal. Han ocurrido eventos fatales cuando se administró Bortezomib por vía intratecal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Neuropatía periférica: El tratamiento con BORTEZOMIB produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica. Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento durante el tratamiento con BORTEZOMIB. Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de BORTEZOMIB (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

Hipotensión: Se observó una incidencia de hipotensión ortostática/postural de alrededor del 8% de pacientes. Estos casos se observan durante todo el tratamiento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos.

Toxicidad cardíaca: Se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ha sido reportado. Pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente. Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.

Toxicidad pulmonar: Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en pacientes que recibieron BORTEZOMIB. Algunos de estos eventos han sido fatales.

En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2g/m² por día) a través de la infusión continua con daunorubicina y BORTEZOMIB para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda recidivante murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia. Por ello este régimen específico de administración concomitante con altas dosis de citarabina (2g/m² por día) a través de la infusión continua de 24 horas no es recomendado. Se han reportados casos de hipertensión pulmonar asociada al uso de Bortezomib en ausencia de falla cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar significativa.

En caso de eventos nuevos o empeoramiento de síntomas cardiopulmonares, considerar interrumpir la administración de Bortezomib.

Leucoencefalopatía posterior reversible (LPR)

La Leucoencefalopatía posterior reversible es un desorden raro, reversible el cual puede presentarse con convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera y otros desórdenes visuales.

En estos pacientes, se debe discontinuar el tratamiento con Bortezomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento en pacientes que sufrieron LPR.

Eventos adversos gastrointestinales

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

Trombocitopenia / Neutropenia

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

Bortezomib Oriental está asociado comúnmente con toxicidades hematológicas (Trombocitopenia, Neutropenia y anemia).

Se deben realizar análisis de recuentos de plaquetas antes de cada dosis de Bortezomib Oriental. En caso de ser necesario, se deberá realizar el ajuste de dosis (ver DOSIFICACION).

Se han observado casos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral en pacientes con trombocitopenia asociada con Bortezomib. En caso de requerirse se deberán realizar transfusiones y terapia de apoyo.

Síndrome de Lisis Tumoral

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

Toxicidad Hepática

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

Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias

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

Interacciones medicamentosas

Los estudios in vitro y ex vivo en animales indican que el bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas (CYP) del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. En base a la contribución limitada (7%) de CYP2D6 al metabolismo de bortezomib, no se espera que el fenotipo del metabolizador débil CYP2D6 afecte la disposición general de bortezomib. El uso concomitante de BORTEZOMIB con potentes inductores de CYP3A4 no es recomendado, dado que la eficacia puede reducirse.

Ejemplos de inductores de CYP3A4 son: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e hiperico (Hierba de San Juan).

Interacciones de Pruebas de Laboratorio con Drogas

Se desconocen.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado con bortezomib estudios sobre carcinogenicidad. Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo in vitro de aberración cromosómica, utilizando células ováricas de hámster chino. El bortezomib no resultó genotóxico cuando se analizó en el ensayo de mutagenicidad in vitro (Test de Ames) y en el ensayo in vivo de micronúcleo en ratones. No se han realizado estudios de la fertilidad con bortezomib pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad de una duración de 6 meses, en la rata se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de $\geq 0,3$ mg/m² (un cuarto de la dosis clínica recomendada). BORTEZOMIB podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

Embarazo

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

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

Lactancia

Se desconoce si el bortezomib se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y a causa del potencial de reacciones adversas serias de BORTEZOMIB en los lactantes, se debe aconsejar a las mujeres que no amamenten mientras están siendo tratadas con BORTEZOMIB.

Uso en pacientes pediátricos

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más comúnmente reportadas durante el tratamiento con Bortezomib Oriental incluyen: falla cardíaca, Síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, Síndrome de encefalopatía posterior reversible, Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda, y raramente neuropatía autonómica.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante el tratamiento son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluyendo sensorial), dolor de cabeza, parestesia, disminución del apetito, disnea, erupción cutánea, herpes zoster y mialgia.

Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 8 fueron consideradas por los investigadores por tener al menos una relación causal posible o probable con Bortezomib Oriental. Estas reacciones adversas se basan en datos publicados de un conjunto integrado de datos de 5.476 pacientes de los cuales 3.996 fueron tratados con Bortezomib en 1,3 mg/m² e incluidos en el cuadro 8.

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano de sistema y agrupación de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), no conocidas (no puede ser estimado de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8: reacciones adversas en los pacientes tratados con Bortezomib como agente único o en combinación

Clase de Órgano	Incidencia	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Comunes	Herpes zoster (inc diseminado y oftálmico), Neumonía*, infección, herpes simple*, infección micótica*.
	Poco comunes	Infecciones*, Infecciones bacteriales*, Infecciones virales*, sepsis (inc shock séptico)*, Bronconeumonía, infección por virus Herpes, Meningoencefalitis herpética, Bacteriemia (inc estafilocócica), Orzuelo, Influenza, Celulitis, infecciones relacionadas con el dispositivo de aplicación, Infección de la piel*, Infección de oído*, Infección estafilocócica, infección dental*.
	Raras	Meningitis (inc bacteriana), Infección por virus Epstein - Barr, herpes Genital, infección dental, Amigdalitis, Mastoiditis, síndrome de fatiga Post viral.
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Neoplasma maligno, carcinoma de células renales, Leucemia Plasmácica, micosis fungoides, neoplasma benigno*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy comunes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Comunes	Linfopenia*, leucopenia*
	Poco comunes	Pancitopenia*, neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucositosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica**.
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, desordenes de plaquetas NOS, Trombocitopenia púrpura, Desordenes de la sangre NOS, diátesis hemorrágica, infiltración linfocítica.
Trastornos del Sistema Inmune	Poco comunes	Angioedema**, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por complejo inmunes tipo III.
Trastornos endocrinos	Infrecuente	Hipertiroidismo*, Inapropiada secreción de la hormona antidiurética, Síndrome de Cushing*
	Raro	Hipotiroidismo.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy comunes	Apetito disminuido
	Comunes	Deshidratación, Hipocalcemia*, Hiponatremia*, Glucosa en sangre anormal*, Hipocalcemia*, Anormalidades enzimáticas*

	Poco comunes	Síndrome de lisis tumoral, retraso en el desarrollo*, hipomagnesemia*, hipofosfatemia*, hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitas*, retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, desequilibrio de electrolitos*, sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, hipovolemia, Hipercloremia*, hiperfosfatemia, trastorno metabólico, deficiencia de vitaminas del complejo B, deficiencia de vitamina B12, gota, aumento del apetito, intolerancia al Alcohol
Trastornos Psiquiátricos	Comunes	Trastornos del ánimo y disturbios*, trastorno de ansiedad*, trastornos del sueño y alteraciones *
	Poco comunes	Trastorno mental*, alucinación*, trastornos psicóticos*, confusión*, inquietud
	Raras	Ideas suicidas*, trastorno de ajuste, delirio, Libido disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Neuropatías*, neuropatía sensorial periférica, disestesia*, Neuralgia*
	Comunes	Neuropatía motora*, pérdida del conocimiento (síncope inc), mareos*, disgesia*, letargo, dolor de cabeza*
	Poco comunes	Temblores, neuropatía periférica sensorial o motora, Discinesia*, disturbios en la coordinación cerebelosa y disturbios del equilibrio*, pérdida de la memoria (demencia)*, encefalopatía*, síndrome de encefalopatía posterior reversible**, neurotoxicidad, trastornos del equilibrio*, neuralgia post-herpética, desordenes del habla*, síndrome de piernas inquietas, migraña, ciática, disturbios en la atención, reflejos anormales*, parosmia.
	Raras	Hemorragia cerebral*, hemorragia intracraneal (inc subaracnoidea)*, edema cerebral, ataque isquémico transitorio, Coma, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, neuropatía autonómica, parálisis craneal*, parálisis*, paresia*, presíncope, síndrome de tallo cerebral, trastorno cerebrovascular, lesión del nervio de la raíz, hiperactividad psicomotora, compresión de la médula espinal, trastorno cognitivo NOS, disfunción motora, desorden del sistema nervioso NOS, Radiculitis, babeo, hipotonía
Trastornos oculares	Comunes	Hinchazón del ojo*, visión anormal*, conjuntivitis*
	Poco comunes	Hemorragia del ojo*, infección del párpado*, inflamación del ojo*, diplopía, ojo seco*, irritación del ojo*, dolor ocular, aumento del lagrimeo, secreción del ojo
	Raras	Lesión corneal*, exoftalmos, Retinitis, escotoma, desordenes del ojo (párpado inc.) NOS, dacrioadenitis adquirido, fotofobia, Fotopsia, neuropatía óptica**, Diferentes grados de deficiencia visual (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y laberinto	Comunes	Vértigo*
	Poco comunes	Disacusis (tinnitus inc)*, personas con discapacidad auditiva (sordera inc), malestar del oído*
	Raras	Hemorragia de oído, neuronitis vestibular, trastornos del oído NOS
Trastornos cardíacos	Comunes	Taquicardia

	Poco comunes	Taponamiento cardíaco**, paro Cardio-pulmonar*, fibrilación cardíaca (inc atrial), insuficiencia cardíaca (inc ventricular izquierda y derecha)*, arritmia*, taquicardia*, palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (derrame pericárdico inc)*, cardiomiopatía*, disfunción ventricular*, bradicardia
	Raras	Flutter atrial, infarto de miocardio*, bloqueo auriculoventricular*, trastorno cardiovascular (choque cardiogénico inc), Torsade de pointes, Angina inestable, trastornos en válvulas cardíaca*, insuficiencia coronaria, Paro sinusal
Trastornos vasculares	Comunes	Hipotensión*, hipotensión ortostática, hipertensión*
	Poco comunes	Accidente cerebrovascular**, trombosis venosa profunda*, hemorragia*, Tromboflebitis (inc superficial), colapso circulatorio (shock hipovolémico inc), flebitis, Flushing*, hematoma (inc perirrenal)*, circulación periférica pobre*, Vasculitis, hiperemia (inc ocular)*
	Raras	Embolia periférica, vasodilatación, Eritromelalgia, linfoedema, palidez, decoloración de la vena, insuficiencia venosa, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Comunes	Disnea*, Epistaxis, infección superior e inferior del tracto respiratorio*, tos*
	Poco comunes	Embolia pulmonar, Derrame Pleural, edema pulmonar (inc aguda), hemorragia alveolar pulmonar**, broncoespasmo, enfermedad crónica obstructiva pulmonar*, hipoxemia*, congestión tracto respiratorio*, hipoxia, pleuresía*, hipo, rinoidea, disfonía, respiración sibilante
	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de distress respiratorio agudo, apnea, atelectasia, hipertensión pulmonar, hemoptisis, hiperventilación, Ortopnoea, neumonitis, alcalosis respiratoria, taquipnea, fibrosis pulmonar, enfermedad bronquial*, hipocapnia*, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, tirantez de la garganta, garganta seca, aumenta la secreción de las vías respiratorias superiores, irritación de la garganta, síndrome de tos de las vías respiratorias altas
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Síntomas de náuseas y vómitos*, diarrea*, estreñimiento,
	Comunes	Hemorragia gastrointestinal (la mucosa inc)*, dispepsia, estomatitis*, distensión Abdominal, dolor orofaríngeo*, dolor Abdominal (dolor gastrointestinal y esplénica del inc)*, trastorno oral*, flatulencia
	Poco comunes	Pancreatitis (inc crónica)*, hematemesis, hinchazón de labios*, obstrucción gastrointestinal (inc íleo)*, malestar Abdominal, ulceración Oral*, Enteritis*, Gastritis*, sangrado gingival, enfermedad reflujo gastroesofageal*, Colitis (inc clostridium difficile)*, Colitis isquémica**, inflamación gastrointestinal*, disfagia, síndrome de Intestino Irritable, trastorno gastrointestinal NOS, lengua recubierta, trastorno motilidad gastrointestinal*, trastorno de la glándula salival*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, edema de lengua*,

		ascitis, esofagitis, queilitis, incontinencia fecal, atonía del esfínter Anal, Fecaloma*, ulceración gastrointestinal y perforación*, hipertrofia gingival, Megacolon, descarga rectal, ampollas orofaríngeas*, fisura Anal del dolor, Periodontitis, dolor del labio, cambio de hábito del intestino, Proctalgia, heces anormales
Trastornos hepatobiliares	Comunes	Anormalidad de enzimas hepáticas*
	Poco comunes	Hepatotoxicidad (inc trastornos hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari, hepatitis por citomegalovirus, hemorragia hepática, colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy comunes	Rash*, Prurito*, eritema, piel seca
	Poco comunes	Eritema multiforme, urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda multiforme, erupción tóxica en la piel, necrólisis epidérmica tóxica**, síndrome de Stevens - Johnson**, dermatitis*, trastornos del pelo*, petequia, equimosis, lesión de la piel, púrpura, piel masa*, Psoriasis, hiperhidrosis, sudoración nocturna, úlcera de decúbito, ** acné*, ampolla*, trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción de la piel, infiltración linfocítica de Jessner, síndrome de eritrodisaestesia Palmar-plantar, hemorragia subcutánea, Livedo reticularis, reacción induración de la piel, pápula, fotosensibilidad, seborrea, sudoración fría, desorden de la piel NOS, Eritrosis, úlcera de piel, trastorno en las uñas
Trastorno musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy comunes	Dolor musculoesquelético*
	Comunes	Espasmos musculares*, dolor en extremidades, Debilidad Muscular
	Poco comunes	Espasmos musculares, inflamación de articulaciones, artritis*, rigidez de articulaciones, miopatías*, sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiolisis, síndrome de la Articulación Temporomandibular, fístula, rigidez de articulaciones, dolor en la mandíbula, desorden óseo, infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo*, quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Comunes	Daño renal*
	Poco comunes	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica*, infección de vías urinarias*, signos y síntomas del tracto urinario*, hematuria, retención urinaria, desordenes en la micción*, Proteinuria, azoemia, Oliguria*, poliaquiuria
	Raras	Irritación de la vejiga
Trastornos del sistema reproductivos y mama	Poco comunes	Hemorragia vaginal, dolor genital*, disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, trastorno mamarios, ablandamiento del epidídimo, epididimitis, dolor, pélvico, ulceración vulvar
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, malformación gastrointestinal, ictiosis
Trastornos generales y del sitio de	Muy comunes	Pirexia*, fatiga, astenia
	Comunes	Edema (periférico inc), escalofríos, dolor*, malestar*

administración	Poco comunes	Deterioro de la salud física general*, edema de cara*, reacción en el sitio de la inyección*, desordenes de la mucosa*, dolor en el pecho, alteración en la marcha, sensación fría, extravasación*, complicación relacionada con el catéter, cambio en la sed*, disconfort, sensación de cambio de temperatura del cuerpo*, dolor en el sitio de inyección*
	Raras	Muerte (inc repentina), falla multiorgánica, hemorragia en el sitio de la inyección*, Hernia (inc hiatus)*, alteración en la cicatrización*, inflamación, Flebitis en el sitio de inyección*, ablandamiento, úlcera, irritabilidad, dolor de pecho no cardiaco, dolor en el sitio del catéter, sensación de cuerpo extraño
Investigaciones	Comunes	Disminución de peso
	Poco comunes	Hiperbilirrubinemia*, análisis de proteínas anormales*, aumento de peso, análisis de sangre anormal*, aumento proteína C reactiva
	Raras	Alteración en resultados de gases en sangre*, anomalía del electrocardiograma (prolongación de QT inc)*, Radio internacional normalizado anormal*, pH gástrico disminuido, aumento de la agregación plaquetaria, aumento de troponina I, identificación de Virus y serología*, análisis de orina anormal*
Lesiones, complicaciones del procedimiento y sobredosificación	Poco comunes	Caída, contusión
	Raras	Reacción a la transfusión, fracturas*, rigores*, lesiones en la cara, lesiones en articulaciones*, quemaduras, laceración, dolor en el procedimiento, lesiones por radiación*
Procedimientos quirúrgicos y médicos	Raras	Activación de macrófagos
NOS = no especificado		Inc= inclusive
* Terminología según MedRA		** Reacción adversa postmarketing

Descripción de algunas de las reacciones adversas

Reactivación del virus del Herpes zoster

En un estudio publicado, la profilaxis Antiviral se administró a 26% de los pacientes en el grupo de Bortezomib + Melfalan + Prednisona. La incidencia de activación del herpes zoster entre pacientes en el grupo de tratamiento fue de 17% para los pacientes no administrados con profilaxis antiviral, frente al 3% para los pacientes administrados con profilaxis antiviral.

Neuropatía periférica en las terapias combinadas

En los ensayos publicados en que Bortezomib fue administrado como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona y dexametasona-talidomida, la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes de combinación se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 9: Incidencia de neuropatía periférica durante el tratamiento de inducción por toxicidad y suspensión del tratamiento debido a la 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; TD = talidomida, dexametasona; VcTDx = BORTEZOMIB, talidomida, dexametasona; NP = neuropatía periférica

Nota: la neuropatía periférica incluye los términos pre-referidos: neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante

En un estudio publicado en el cual se inició un retratamiento con Bortezomib en 130 pacientes con mieloma múltiple recidivante que previamente tenían al menos una respuesta parcial en un régimen con Bortezomib, los eventos adversos más comunes, en todos los grados, que ocurrieron en menos del 25% de los pacientes fueron trombocitopenia (55%) y neuropatía periférica (40%), anemia (37%), diarrea (35%) y constipación (28%). Todos los grados de neuropatía periférica se observaron en el 40% de los pacientes, mientras que en el 8,5% se observó neuropatía periférica grado ≥ 3.

Diferencias notables en el perfil de seguridad de Bortezomib en monoterapia, en la administración subcutánea e intravenosa

En un estudio publicado de fase III, los pacientes que recibieron Bortezomib por vía subcutánea, tuvieron 13% menos de incidencia de aparición de reacciones adversas toxicidad grado 3 o mayor, en comparación con la administración intravenosa; y una disminución del 5% en la incidencia de necesidad suspender el tratamiento.

La incidencia general de aparición de diarrea, dolor abdominal y gastrointestinal, condiciones de astenia, infecciones del tracto respiratorio alto y neuropatías periféricas, fue un 12-15% menor en el grupo que recibió administración SC que en el grupo con administración IV. Adicionalmente, la incidencia de aparición de Neuropatía periférica grado 3 o mayor, fue un 10% menor, y la tasa de suspensión debido a neuropatía periférica fue un 8% menor en el grupo SC que en el IV.

El 6% de los pacientes que recibieron administración subcutánea tuvo una reacción adversa local; mayormente enrojecimiento. Estos casos se resolvieron en un promedio de 6 días, y en 2 casos fue necesario modificar la dosis. Dos de los pacientes (1%) tuvieron reacciones adversas severas: uno de ellos prurito y el otro enrojecimiento.

La incidencia de muerte durante el tratamiento fue del 5% en la administración subcutánea y del 7% en el grupo de administración IV. La incidencia de muerte por "Enfermedad progresiva" fue del 18% para el grupo de administración SC contra el 9% en el grupo de administración IV.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 15 y 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 debe administrarse inmediatamente luego de su reconstitución. La estabilidad química y física de la solución reconstituida, conservada en el vial original o en jeringa, es de 8 horas almacenada a temperatura menor a 25 °C.

La solución no debe administrarse si el tiempo de conservación a 25 °C ha superado las 8 horas.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante el caso de una sobredosis se deberán controlar los signos vitales del paciente y proporcionar cuidado auxiliar adecuado a fin de mantener la presión arterial y temperatura corporal (ver PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN)

No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con BORTEZOMIB.

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

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

Certificado N°

Director Técnico: Carlos Lopez- Farmacéutico

Laboratorios ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.S.A- García de Cossio 6160/62/64, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en:

Nazarre 3446/54 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Rev. 08-2015

PRET FARMACÉUTIC



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

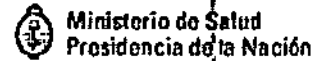


LOPEZ Carlos Norberto
CUIL 20149236369



FERREYRA Hugo Angel
Representante Legal
Oriental Farmacéutica I.C.I.S.A.

Página 48 de 48



23 de enero de 2017

DISPOSICIÓN N° 774

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

CERTIFICADO N° 58262

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000223-14-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BORTEZOMIB 3,5 mg COMO BORTEZOMIB - LIOFILIZADO

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 1492

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelén
CUIL 27319639956

Buenos Aires, 20 DE ENERO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 774

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58262

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: ORIENTAL FARMACEUTICA I.C.I.S.A.

N° de Legajo de la empresa: 4443

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BORTEZOMIB ORIENTAL

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

Forma farmacéutica: LIOFILIZADO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

BORTEZOMIB 3,5 mg

Excipiente (s)

MANITOL 35 mg

Solventes: No corresponde

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

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

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO INACTINICO CONTENIENDO 3,5 MG DE BORTEZOMIB

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO ACOMPAÑADO DE UN PROSPECTO

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: - Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. - Tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

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

b)Acondicionamiento primario:

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

c)Acondicionamiento secundario:

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

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000223-14-0

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Coseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central
 Av. de Mayo 669
 (C1084AAD), CABA



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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