



## DISPOSICIÓN N° 1179

BUENOS AIRES, 13 DE FEBRERO DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000220-13-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.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



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*

## **DISPOSICIÓN N° 1179**

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 por el INAME, 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 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 DecretosNros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

**DISPONE:**

**ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad**





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 1179

medicinal de nombre comercial BORTEZOMIB TUTEURy 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: PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF - 19/11/2013 17:30:31, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 30/04/2013 16:16:32, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 30/04/2013 16:16:32.

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.- 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.



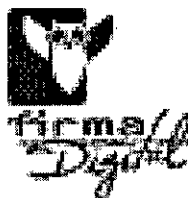


Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 1179

ARTÍCULO 6º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°1-0047-0001-000220-13-4



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT





**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

---

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
*Polvo liofilizado para inyección*

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria argentina**

## **COMPOSICIÓN**

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

## **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico.  
Código ATC: L01XX32

## **INDICACIONES**

**BORTEZOMIB TUTEUR®** está indicado para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple.

**BORTEZOMIB TUTEUR®** está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de células del manto que han recibido al menos un tratamiento previo.

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina del proteasoma 26S en células de mamífero. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteasoma-ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo así la homeostasis entre las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis específica, lo que puede afectar múltiples cascadas de señalización en la célula. Esta interrupción de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos han demostrado que Bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas *in vitro*. Bortezomib causa un retraso en el crecimiento tumoral *in vivo* en modelos de tumores preclínicos, incluyendo el Mieloma Múltiple.

## **Farmacodinamia**

Después de la administración dos veces por semana de dosis de Bortezomib de 1mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n =12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (respecto al valor basal) en sangre entera se observó 5 minutos después de la administración del fármaco. La inhibición máxima comparable de la actividad del proteasoma 20S se observó entre las dosis de

1mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>. La inhibición máxima varió de 70% a 84% y de 73% a 83% para dos regímenes de dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

## FARMACOCINÉTICA

Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, administrada a 24 pacientes con Mieloma Múltiple (n=12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias de Bortezomib (C<sub>max</sub>) luego de la primera dosis (día 1) fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas máximas medias observadas variaron de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. La vida media de eliminación promedio del Bortezomib luego de múltiples dosis varió de 40 a 193 horas después de la dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y de 76 a 108 horas después de la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. El clearance corporal total medio fueron de 102 y 112 l/h luego de la primera dosis para la dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, y variaron de 15 a 32 l/h después de las dosis siguientes para las dosis de 1 y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

Después de un bolo intravenoso o de la inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con Mieloma Múltiple (n=14 para la administración intravenosa, n=17 para la vía subcutánea), la exposición sistémica total después de la administración de dosis repetidas (AUC<sub>última</sub>) fue equivalente para la administración subcutánea e intravenosa. La C<sub>máx</sub> después de la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue inferior a la intravenosa (223 ng/ml). La relación media geométrica del AUC<sub>última</sub> fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% fueron 80,18% - 122,80%.

### Distribución

El volumen de distribución medio de Bortezomib varió aproximadamente de 498 a 1884 l/m<sup>2</sup> luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1 mg/m<sup>2</sup> o 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con Mieloma Múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye ampliamente en los tejidos periféricos. La unión de Bortezomib a las proteínas plasmáticas promedió el 83% por sobre el rango de concentración de 100 a 1000 ng/ml.

### Metabolismo

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano indican que Bortezomib es principalmente metabolizado por oxidación mediante las enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19 y 1A2. El metabolismo de Bortezomib por las enzimas CYP 2D6 y 2C9 es menor. La vía metabólica principal consiste en la desboronación para la formación de dos metabolitos desboronados que luego se someten a la hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos desboronados de Bortezomib son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S. Los datos plasmáticos agrupados de 8 pacientes a los 10 y 30 minutos después de la dosis indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con el fármaco original.

### Eliminación

Las vías de eliminación de Bortezomib aún no han sido caracterizadas en humanos.

### Poblaciones especiales

#### Edad



**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

El análisis de los datos, luego de la primera dosis del Ciclo 1 (día 1) en 39 pacientes con Mieloma Múltiple que recibieron dosis intravenosas de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, mostraron que tanto el AUC dosis-normalizada como la C<sub>max</sub> tienden a ser menores en pacientes más jóvenes. Los pacientes <65 años de edad (n=26) tuvieron medias de AUC dosis-normalizada y C<sub>max</sub> media un 25% menores que los ≥65 años de edad (n=13).

#### Sexo

Los valores medios del AUC dosis-normalizadas y de la C<sub>max</sub> fueron comparables entre varones (n = 22) y mujeres (n = 17) después de la primera dosis del Ciclo 1 para las dosis de 1 y 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

#### Raza

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

#### Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática (Ver **Tabla 4** para la definición de insuficiencia hepática) sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluado en 60 pacientes con cáncer en un rango de dosis que oscilaron entre 0,5 a 1,3 mg/m<sup>2</sup>. En comparación con los pacientes con función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no alteró el AUC dosis-normalizada de Bortezomib. Sin embargo, los valores medios de AUC dosis-normalizada se incrementaron en aproximadamente un 60% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y dichos pacientes deben ser monitoreados de cerca (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Insuficiencia renal

Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal que se clasificaron de acuerdo a sus valores de clearance de creatinina (CrCl) en los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, N=12), Leve (CrCl =40-59ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, N=10), Moderada (CrCl =20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, N=9), y Grave (CrCl <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, N=3). También se incluyó en el estudio un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis (N=8). Se administró a los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m<sup>2</sup> de Bortezomib dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC dosis-normalizada y C<sub>max</sub>) fue comparable entre todos los grupos.

#### Uso pediátrico

No hay información disponible en pacientes pediátricos.

#### Citocromo P450

Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 en los microsomas de hígado humano, con valores IC<sub>50</sub> > 30 μM (> 11,5 μg/ml). Bortezomib puede inhibir la actividad del 2C19 (IC<sub>50</sub>= 18 μM, 6,9 μg/ml) y aumentar la exposición a fármacos que son sustratos de esta enzima. Bortezomib no indujo la actividad del citocromo P450 3A4 y 1A2 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.





**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
 Polvo liofilizado para inyección

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis inicial recomendada de **BORTEZOMIB TUTEUR®** es de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. **BORTEZOMIB TUTEUR®** 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 TUTEUR®** se administra como una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos. **BORTEZOMIB TUTEUR®** es para uso intravenoso o subcutáneo únicamente. **BORTEZOMIB TUTEUR®** no debe ser administrado a través de otra vía.

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

**Dosificación en pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo**

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

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

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

**Modificaciones de la dosis de BORTEZOMIB TUTEUR® cuando se administra en combinación con melfalán y prednisona**

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

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





**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

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

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

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

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

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

La terapia con BORTEZOMIB TUTEUR® debe ser suspendida al inicio de cualquier toxicidad Grado 3 no hematológica o Grado 4 hematológica excluyendo la neuropatía como se discute a continuación (Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**). Una vez que los síntomas de toxicidad han sido resueltos, la terapia con BORTEZOMIB TUTEUR® se puede reanudar con una reducción de la dosis del 25% (de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  a  $1 \text{ mg/m}^2$ , o de  $1 \text{ mg/m}^2$  a  $0,7 \text{ mg/m}^2$ ).

**Modificaciones de la dosis para la neuropatía periférica**

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

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



**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
 Polvo liofilizado para inyección

Los lineamientos de la dosis o del esquema de modificación para pacientes que experimenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados a **BORTEZOMIB TUTEUR®** se muestran en la **Tabla 3**.

**Tabla 3: Modificación de la dosis recomendada para pacientes con dolor neuropático o neuropatía periférica motora o sensitiva relacionados a BORTEZOMIB TUTEUR®**

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

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

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

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

**Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de la dosis inicial y deben ser tratados según la dosis recomendada de **BORTEZOMIB TUTEUR®**. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben iniciar el tratamiento con **BORTEZOMIB TUTEUR®** con una dosis reducida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por inyección durante el primer ciclo, y se puede considerar un aumento de la dosis subsiguiente de 1,0 mg/m<sup>2</sup> o una posterior reducción de la dosis de 0,5 mg/m<sup>2</sup> en base a la tolerancia del paciente (Ver **Tabla 4**).

**Tabla 4: Modificación de la dosis inicial recomendada de BORTEZOMIB TUTEUR® en pacientes con insuficiencia hepática**

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

SGOT: transaminasa glutámico oxalacética sérica.

AST: aspartatoaminotransferasa.

LSN: límite superior del rango normal.





**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

### Precauciones en la administración

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

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

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

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

### Reconstitución / Preparación para la administración intravenosa y subcutánea

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

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

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

**Tabla 5: Volúmenes de reconstitución y concentraciones finales para la administración intravenosa y subcutánea**

Vía de administración	<b>BORTEZOMIB TUTEUR®</b> (mg/fco)	Diluyente (cloruro de sodio 0,9%)	Concentración final de Bortezomib (mg/ml)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 ml	1 mg/ml
Subcutánea	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

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

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

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



**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

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

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

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

#### **Estabilidad**

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

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

#### **CONTRAINDICACIONES**

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

**BORTEZOMIB TUTEUR®** está contraindicado para la administración intratecal. Han ocurrido eventos fatales con la administración intratecal de Bortezomib.

#### **ADVERTENCIAS**

##### **Neuropatía periférica**

El tratamiento con Bortezomib puede producir neuropatía periférica predominantemente sensorial; sin embargo, se han reportado casos severos de neuropatía periférica sensorial y motora. Los pacientes con síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o sensación de ardor en pies y manos) y/o signos de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento de la neuropatía periférica (incluyendo Grado  $\geq 3$ ) durante el tratamiento con Bortezomib. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de neuropatía periférica, tales como sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En un estudio de fase 3 de Mieloma Múltiple comparando Bortezomib subcutáneo con intravenoso, la incidencia de neuropatía periférica Grado  $\geq 2$  fue del 24% para la vía subcutánea y del 39% para la administración intravenosa. Se produjo neuropatía periférica Grado  $\geq 3$  en el 6% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 15% en el grupo de tratamiento intravenoso. Puede considerarse la administración subcutánea en pacientes con neuropatía periférica preexistente o con riesgo elevado.

Debe considerarse en los pacientes que experimenten neuropatía periférica o el empeoramiento de ésta durante el tratamiento con Bortezomib, la reducción de la dosis y/o un esquema de dosis menos intenso (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En un estudio de fase 3 de Mieloma





**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

Múltiple de Bortezomib versus dexametasona, una mejora o resolución de la neuropatía periférica fue reportado en el 48% de los pacientes con neuropatía periférica Grado  $\geq 2$  luego del ajuste de dosis o suspensión. La mejora o resolución de la neuropatía periférica fue reportado en el 73% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a neuropatía Grado  $\geq 2$  o que presentaron neuropatía periférica Grado  $\geq 3$  en la fase 2 del estudio de Mieloma Múltiple. El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no ha sido estudiado en Linfoma de células del manto.

### **Hipotensión**

La incidencia de hipotensión (postural, ortostática e hipotensión sin otra especificación) fue del 8%. Estos eventos fueron observados durante todo el tratamiento. Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicamentos conocidos por estar asociados con la hipotensión y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática / postural puede incluir un ajuste de los medicamentos antihipertensivos, hidratación y la administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos.

### **Toxicidad cardíaca**

Durante la terapia con Bortezomib se ha observado desarrollo o exacerbación aguda de insuficiencia cardíaca congestiva y aparición de disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, incluyendo reportes en pacientes sin factores de riesgo de disminución del volumen de eyección del ventrículo izquierdo. Los pacientes con enfermedad cardíaca preexistente o con factores de riesgo deben ser monitoreados de cerca. En el estudio de Mieloma Múltiple recurrente de Bortezomib y dexametasona, la incidencia de desórdenes cardíacos relacionados al tratamiento fue del 8% y 5% en los grupos tratados con Bortezomib y dexametasona, respectivamente. La incidencia de reacciones adversas indicativas de insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico) fue  $\leq 1\%$  para cada reacción individual en el grupo del Bortezomib. En el grupo de dexametasona la incidencia fue  $\leq 1\%$  para la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia cardíaca congestiva; no hubo reportes de reacciones de edema pulmonar agudo, edema pulmonar o shock cardiogénico. Se han observado casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; la causalidad no ha sido establecida.

### **Toxicidad pulmonar**

Se ha observado, en pacientes en tratamiento con Bortezomib, Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA) y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial o infiltración pulmonar. Algunos de estos eventos han sido fatales.

En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron dosis altas de citarabina (2 g/m<sup>2</sup> por día) por infusión continua con daunorubicina y Bortezomib para el tratamiento de leucemia mieloide aguda recidivante murieron por SDRA temprano en el curso de la terapia.

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

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



### Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

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

### Toxicidad gastrointestinal

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

### Trombocitopenia / Neutropenia

Bortezomib está asociado con trombocitopenia y neutropenia que siguen un patrón cíclico con nadires que ocurren después de la última dosis de cada ciclo y con una recuperación típica antes del inicio del ciclo posterior. El patrón cíclico de disminución y recuperación de plaquetas y neutrófilos se mantuvo constante durante los 8 ciclos de dosis dos veces por semana, y no hubo evidencia de trombocitopenia acumulativa o neutropenia. El recuento medio del nadir de plaquetas fue aproximadamente el 40% del valor basal. La gravedad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la **Tabla 6**. En el estudio de Bortezomib versus dexametasona en Mieloma Múltiple recurrente, la incidencia de sangrado (Grado  $\geq 3$ ) fue del 2% en el grupo tratado con Bortezomib y < 1% en el grupo tratado con dexametasona. Durante el tratamiento con Bortezomib se debe monitorear frecuentemente el hemograma completo. El recuento de plaquetas debe ser monitoreado antes de cada dosis de Bortezomib. Los pacientes que experimenten trombocitopenia pueden requerir una modificación en la dosis y en el esquema de Bortezomib (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se han reportado hemorragias gastrointestinales y cerebrales en asociación con Bortezomib. Las transfusiones pueden ser consideradas.

**Tabla 6: Gravedad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento en el estudio de Bortezomib versus dexametasona en Mieloma Múltiple recurrente**

Recuento de plaquetas previo al tratamiento*	Número de pacientes (N = 331)**	Número (%) de pacientes con recuento de plaquetas < 10.000/ $\mu$ l	Número (%) de pacientes con recuento de plaquetas 10.000 – 25.000/ $\mu$ l
$\geq 75.000/\mu$ l	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50.000/\mu$ l - < 75.000/ $\mu$ l	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10.000/\mu$ l - < 50.000/ $\mu$ l	7	1 (14%)	5 (71%)

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

\*\*Faltaron los datos al inicio para un paciente.



### **Síndrome de lisis tumoral**

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

### **Toxicidad hepática**

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

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones medicamentosas**

Bortezomib es un sustrato del citocromo P450 3A4, 2C19 y 1A2.

#### Inhibidores del CYP3A4

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

#### Inhibidores del CYP2C19

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

#### Inductores del CYP3A4

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

La eficacia puede verse reducida cuando Bortezomib es administrado en combinación con inductores fuertes del CYP3A4, por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Bortezomib con inductores fuertes del CYP3A4.

La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede disminuir la exposición al Bortezomib de forma no predecible y debe ser evitada.

#### Dexametasona

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

#### Melfalán-prednisona

La administración concomitante de melfalán-prednisona aumentó la exposición a Bortezomib en un 17% en 21 pacientes. Sin embargo, es poco probable que este aumento sea clínicamente relevante.





## Uso en poblaciones específicas

### Embarazo

Embarazo Categoría D.

Bortezomib no fue teratogénico en estudios preclínicos de desarrollo de toxicidad en ratas y conejos a la dosis más alta evaluada (0,075 mg/kg; 0,5 mg/m<sup>2</sup> en ratas y 0,05 mg/kg; 0,6 mg/m<sup>2</sup> en conejos) administrada durante la organogénesis. Las dosis son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m<sup>2</sup> en base al área de superficie corporal.

Las conejas preñadas que recibieron Bortezomib durante la organogénesis a una dosis de 0,05 mg/kg (0,6 mg/m<sup>2</sup>), experimentaron pérdida postimplantación y disminución en el número de fetos vivos. Los fetos vivos de esta camada además mostraron disminuciones significativas en el peso fetal. La dosis es aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m<sup>2</sup> en base al área de superficie corporal.

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

### Lactancia

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

### Uso pediátrico

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

### Uso en pacientes de edad avanzada

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

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

### Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Bortezomib no está influenciada por el grado de insuficiencia renal. Por lo tanto, no son necesarios ajustes de dosis de Bortezomib en pacientes con insuficiencia renal. Dado que la diálisis puede reducir la concentración de Bortezomib, éste debe ser administrado luego del procedimiento de diálisis.

### Pacientes con insuficiencia hepática

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



#### Pacientes con diabetes

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

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad**

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

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

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

#### **Riesgo embriofetal**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

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

#### **Resumen tabulado de reacciones adversas**

A continuación se enumeran en la **Tabla 7** las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

**Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes tratados con Bortezomib en monoterapia o en combinación**

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Infección*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Infección dental*, 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, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*, Leucopenia*
	Frecuentes	Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Púrpura trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del Sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endócrinos	Poco frecuentes	Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Síndrome de Cushing*, Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*,
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol



**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

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 sensitivo-motora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia postherpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cialgia, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Inflamación ocular*, Hiperemia ocular, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia*
	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco, Paro cardiorrespiratorio*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo aurículoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Paro sinusal

Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis
	Raras	Embolismo periférico, Linfodema, 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, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, Vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo íleo)*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i> )*, Colitis isquémica, Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis



**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Exantema*
	Frecuentes	Prurito*, Eritema, Dermatitis*, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de cúbito, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Falla multiorgánica, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*,



**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
 Polvo liofilizado para 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*, Alteración del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

\* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

**Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

Reactivación del virus Herpes zóster

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama 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.

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

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

**Tabla 8: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica**

	VAD (N=239)	BtDx (N=239)	TDx (N=126)	BtDx (N=130)
Incidencia de NP (%)				
Todos los grados de NP	3	15	12	45
≥ Grado 2 NP	1	10	2	31
≥ Grado 3 NP	< 1	5	0	5
Interrupción por NP (%)	< 1	2	1	5

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

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





**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

### SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

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

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

### CONSERVACIÓN

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

### PRESENTACIÓN

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Juan de Garay 84, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

ELABORADO EN: Nazarre 3446/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

FERRINI Jorgelina María De Los Angeles  
Co Directora Técnica  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642

CASTAGNA Edgardo Dario  
CO Director Técnico y Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
30-58986464-2



**BORTEZOMIB TUTEUR**  
Bortezomib 3,5 mg  
Polvo liofilizado

---

## **Rótulo de envase primario**

***Bortezomib Tuteur® 3,5 mg,  
Polvo liofilizado para inyección***





**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

**PROYECTO DE RÓTULO: ETIQUETA**

**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

**Industria argentina**

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

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Certificado N°:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



**CHIALE Carlos Alberto**  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



**FERRINI Jorgelina María De Los Angeles**  
Co Directora Técnica  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642



**CASTAGNA Edgardo Dario**  
CO Director Técnico y Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
30-58986464-2





**BORTEZOMIB TUTEUR**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
**Polvo liofilizado**

---

## **Rótulo de envase secundario**

***Bortezomib Tuteur® 3,5 mg,  
Polvo liofilizado para inyección***



**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

**PROYECTO DE RÓTULO: ESTUCHE**

**BORTEZOMIB TUTEUR®**  
**Bortezomib 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

**Venta bajo receta archivada**  
**Industria argentina**

**Envases conteniendo 1 frasco ampolla**

**COMPOSICIÓN**

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

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

**CERTIFICADO N°**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

**DIRECCIÓN TÉCNICA:** Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

**LABORATORIO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Juan de Garay 842/48, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO EN:** Nazarre 3446/56, Ciudad Autónoma de Buenos Aires



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



FERRINI Jorgelina María De Los Angeles  
Co Directora Técnica  
Tuteur S.A.C.I.F.I.A.  
30589864642



CASTAGNA Edgardo Dario  
CO Director Técnico y Apoderado  
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.  
30-58986464-2



Buenos Aires, 13 DE FEBRERO DE 2014.-

**DISPOSICIÓN N° 1179**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 54366**

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

N° de Legajo de la empresa: 9949

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BORTEZOMIB TUTEUR

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,50 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

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



<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
BORTEZOMIB 3,50 mg

<b>Excipiente (s)</b>
MANITOL 35 mg

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

Contenido por envase primario: NO CORRESPONDE

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE POR 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde AMBIENTE °C hasta 25 °C

Otras condiciones de conservación: NO CORRESPONDE

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

Forma de conservación: AMBIENTE °C - 25 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: BORTEZOMIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple. BORTEZOMIB TUTEUR® está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

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

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caberos 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

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



### 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.	1888/11	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1888/11	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.	2833/09	AV. JUAN DE GARAY 842/48	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000220-13-4



CHIале Carlos  
Administrador I  
Ministerio de S.  
ANMAT

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