



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

DISPOSICIÓN N° 1561

BUENOS AIRES,
18 FEB 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002489-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada GYSATY / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: PÓLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,5 mg, aprobada por Certificado N° 57.464.

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

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

✓
MGA



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

DISPOSICIÓN N° 1561

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

Que a fojas 498 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101/15 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma LABORATORIO DOSA S.A., el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente de fojas 477 a 491, de fojas 357 a 464 y de fojas 465 a 476, respectivamente, desglosando de fojas 477, 480, 483, 486 y 489 (rótulos), 357 a 392 (prospectos) y 465 a 468 (información para el paciente), para la Especialidad Medicinal denominada GYSATY / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, BORTEZOMIB 3,5 mg.

✓
10/11



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

DISPOSICION N°

1 5 6 1

ARTICULO 2º. - Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.464 consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de copia autenticada de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002489-15-5

DISPOSICIÓN N°

1 5 6 1

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

✓
Mon

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

GYSATY®

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para inyectable



1561

18 FEB 2016

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Por favor lea este prospecto detenidamente antes de empezar el tratamiento con GYSATY® (Bortezomib) porque tiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a consultarlo.
- Si tiene alguna duda o pregunta luego de leer la información por favor consulte a su Médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que Usted ya que puede perjudicarles
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si presenta efectos adversos que no se encuentran en este prospecto
- Este medicamento sólo se dispensa con receta médica

¿Qué es GYSATY®?

GYSATY® es un medicamento que contiene el principio activo Bortezomib un inhibidor del proteasoma. Los proteasomas juegan un papel importante en el funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer al interferir con su funcionamiento.

¿Para qué se utiliza GYSATY®?

GYSATY® (Bortezomib) está aprobado para utilizarse en:

- El tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (una forma de cáncer de las células plasmáticas de la médula ósea que producen una proteína anormal) y,
- El tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto (un tipo de cáncer de los ganglios linfáticos) que han recibido al menos un tratamiento previo.

¿Cómo se administra GYSATY®?

GYSATY® puede ser administrado por vía intravenosa (directamente en una vena) o subcutánea (debajo de la piel, en el tejido subcutáneo).

Su médico indicará la forma en que Usted recibirá la medicación.

El Médico o un profesional de la salud, experto en el uso de este tipo de fármacos, debe preparar la medicación (disolviendo el polvo de Bortezomib con el Solvente de Dilución) y la administrará de acuerdo a lo indicado por su Médico.

GYSATY® es sólo para uso intravenoso o subcutáneo.

402

GYSATY® se encuentra contraindicado para uso intratecal. Se reportaron eventos fatales con la administración intratecal.



1561

¿Que pasa si recibe mas GYSATY® del que debe?

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

¿Quién no debe recibir GYSATY®?

GYSATY® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Bortezomib, boro o manitol y en pacientes con enfermedad del pulmón (Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda) y del corazón (enfermedad pericárdica) graves

Antes de recibir GYSATY® :

-Por favor, comuníquese a su médico todos sus antecedentes médicos y medicación que esté recibiendo, incluyendo medicamentos homeopáticos, de venta libre, o suplementos de la dieta.

-Además, debe discutir con su médico lo siguiente:

Embarazo y Lactancia:

Las mujeres con potencial fértil deben evitar quedar embarazadas y amamantar mientras están siendo tratadas con GYSATY®.

Tanto los hombre como las mujeres que usan GYSATY® deben utilizar anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento.

Si a pesar de esto queda embarazada informe inmediatamente a su médico.

Consulte a su médico cuando puede reiniciar la lactancia después de terminar el tratamietno

Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias

GYSATY puede estar asociado con fatiga, mareos, síncope (desmayos), hipotensión ortostática/ postural, visión doble o bien visión borrosa. Por favor, tener cuidado al operar maquinarias, incluyendo los automóviles durante el tratamiento con GYSATY®.

¿Hay algún riesgo asociado a GYSATY®?

Como sucede con todos los medicamentos, pueden presentarse efectos adversos asociados a este medicamento, aunque no todas las personas lo presentarán. Algunos de los efectos pueden llegar a ser graves.

Neuropatía Periférica: la neuropatía periférica es el daño a los nervios que puede ser causado por Bortezomib. Puede manifestarse como quemazón, dolor, pérdida de fuerza muscular o sensibilidad en los pies o las manos. Debe consultar inmediatamente a su médico en caso de presentar estos síntomas durante el tratamiento con Bortezomib o, informar a su médico si tiene estos síntomas antes de empezar el tratamiento. Su médico podrá modificar la dosis y/o el esquema de Bortezomib o bien discontinuar el tratamiento.

Hipotensión: Bortezomib puede producir disminución de la presión arterial. Debe informar a su médico si Ud. tiene presión arterial baja, se siente mareado o siente que se va a desmayar. Su médico le indicará el tratamiento apropiado.

Si Ud recibe medicación/es para la presión arterial, su médico evaluará si es necesario modificar la/s dosis de la/s mismas.

MMA



1561

Problemas cardíacos: El tratamiento con bortezomib puede causar o empeorar problemas cardíacos. El médico deberá controlarlo estrechamente si tiene o se encuentra en riesgo de presentar problemas cardíacos. En caso de presentar dolor o presión en el pecho, palpitaciones, hinchazón de tobillos o falta de aire debe realizar inmediatamente una consulta médica.

Problemas respiratorios: Fueron reportados problemas respiratorios en pacientes que recibieron Bortezomib y algunos casos fueron fatales. En caso de presentar tos, falta de aire, silbidos en el pecho o dificultad para respirar debe realizar inmediatamente una consulta médica.

Problemas hepáticos: Si tiene problemas hepáticos (problemas del hígado) será más difícil para su organismo eliminar el Bortezomib. Algunos problemas hepáticos pueden manifestarse como coloración amarillenta de la piel y ojos (ictericia) y cambios en los valores de enzimas hepáticas en los análisis de sangre. En pacientes que recibían varias medicaciones y presentaban otros problemas médicos serios, el Bortezomib se asoció a falla hepática. El médico puede solicitarle estudios para controlar si Usted presenta problemas hepáticos.

Síndrome de Leucoencefalopatía posterior reversible: La leucoencefalopatía posterior reversible es una condición rara y reversible que ha sido reportada en pacientes tratados con Bortezomib. Puede presentarse con convulsiones, presión arterial elevada, dolor de cabeza, cansancio, confusión, trastornos de la visión hasta ceguera. En caso de presentar síntomas neurológicos o visuales debe consultar a su Médico y bortezomib debe discontinuarse.

Problemas gastrointestinales: El tratamiento con bortezomib puede ocasionar náuseas, vómitos, diarrea y constipación. Si estos síntomas son severos, el Médico le indicará el tratamiento apropiado.

Neutropenia: la neutropenia es la disminución de un tipo de células de la sangre llamadas neutrófilos necesarias en caso de infecciones. Bortezomib puede disminuir la cantidad de estas células en la sangre y por lo tanto aumenta el riesgo de padecer infecciones. En caso de presentar fiebre o tener una infección debe consultar inmediatamente al médico.

Trombocitopenia: La trombocitopenia es la disminución de las plaquetas (células de la sangre que intervienen en la coagulación). Si las plaquetas disminuyen aumenta el riesgo de sangrado. En caso de sangrado debe consultar inmediatamente a su médico. Su médico realizará los controles necesarios durante el tratamiento.

Síndrome de lisis tumoral: el síndrome de lisis tumoral es un desorden metabólico que ocurre con medicamentos para el cáncer y se produce por la destrucción de las células malignas, pudiendo afectar los riñones y/o el corazón. El Médico le solicitará análisis de sangre y orina para controlar la aparición de signos de este síndrome y tomará las medidas apropiadas si esto sucede.

Al menos uno de 5 pacientes (20%) ha presentado alguno de los siguientes efectos adversos: náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, cansancio, pirexia (fiebre), trombocitopenia (recuento bajo de plaquetas), anemia (recuento bajo de glóbulos rojos), neutropenia (nivel bajo de neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco que actúa contra las infecciones), neuropatía periférica, neuralgia, falta de apetito, sarpullido, (dolor muscular y leucopenia (recuento bajo de glóbulos blancos)).

Usted debe comunicarle a su médico si:

- Tiene problemas de riñón. En caso de estar o requerir tratamiento de diálisis, Usted recibirá Bortezomib después del procedimiento de diálisis.
- Si recibe medicación para diabetes. Bortezomib puede alterar los valores de glucosa en sangre. Su Médico realizará el control de los valores de glucemia en sangre y puede ser necesario el ajuste de

MOA



la dosis de la medicación para diabetes que esté recibiendo.

- Si tiene problemas hepáticos
- Si desarrolla una erupción en la piel, problemas neurológicos o visuales

1561

Contenido del envase e información adicional de GYSATY®

Cada estuche de GYSATY® contiene:

- 1 Frasco ampolla con el principio activo Bortezomib 3,5 mg, Manitol 35mg (polvo liofilizado para inyectable)
- 1 Frasco ampolla con solvente de reconstitución (Solución salina normal USP/EP 3,5mL)

Aspecto de GYSATY®

GYSATY® (bortezomib) polvo liofilizado para inyectable se presenta en viales de 10 mL acondicionados individualmente en estuches, con 2 frascos ampollas, uno con un polvo o pasta blanca a blanquecina y un frasco ampolla con una solución incolora para reconstitución.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

En Argentina, si tiene cualquier inconveniente con el producto Usted puede llamar a: ANMAT responde 0800-333-1234 ó llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

Conserve esta información para su consulta.

Elaborado en: Nazarre 3446. Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado N° 57.464

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1369 – (C1427AKC) Buenos Aires

Director Técnico: María Cecilia Terzo

DOSA



GYSATY® 2,5 mg/mL SC solamente		GYSATY® 2,5 mg/mL SC solamente
GYSATY® 2,5 mg/mL SC solamente		GYSATY® 2,5 mg/mL SC solamente
GYSATY® 1,0 mg/mL IV solamente		GYSATY® 1,0 mg/mL IV solamente
GYSATY® 1,0 mg/mL IV solamente		GYSATY® 1,0 mg/mL IV solamente

Ubicar estas etiquetas sobre la jeringa y/o frasco ampolla de GYSATY una vez reconstituido, para asegurarse de utilizar la vía de administración y concentración prescripta.

MCA

Proyecto rótulo envase secundario



1561

Inyectable liofilizado

Lote:

Vencimiento:

Solvente de reconstitución

Lote:

Vencimiento:

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

Elaborado en Nazarre 3446, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Certificado Nº: 57.464

Laboratorio DOSA S.A

Girardot 1369- (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María Cecilia Terzo



M. Terzo



PROYECTO DE ROTULO

1561

GYSATY

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo Liofilizado para inyectable

Inyección intravenosa

Inyección subcutánea

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de GYSATY contiene polvo liofilizado estéril:

Bortezomib	3,5mg
Excipiente:	
Manitol	35,0mg

Cada frasco ampolla con Solvente de reconstitución contiene:

Solución salina normal USP/BP 3,5ml

Contenido: 1 frasco ampolla con polvo liofilizado y 1 frasco ampolla con solvente de reconstitución.

Reconstituir antes de usar:

Para uso subcutáneo: agregar 1,4 ml de solución salina normal para obtener una solución final de 2,5 mg/ml.

Para uso intravenoso: agregar 3,5 ml de solución salina normal para obtener una solución final de 1 mg/ml.

Conservación: Mantener a temperatura ambiente controlada de 25°C desviaciones permitidas desde los 15°C a los 30°C. Mantener en su envase original al abrigo de la luz. MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

"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> ó llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234"



Proyecto rótulo envase primario solvente de reconstitución



1561

GYSATY

SOLUCIÓN SALINA NORMAL
3,5 ml

Solvente de reconstitución

Industria Argentina

Inyección Intravenosa – Inyección subcutánea

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente (Entre 15 y 30°C). En su estuche original.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°:

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio DOSA S.A.

MOA

Proyecto rótulo envase primario polvo liofilizado para inyectable



1561

GYSATY

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo Liofilizado para Inyectable - Industria Argentina

Inyección intravenosa - Inyección subcutánea

Posología: Ver prospecto adjunto

Conservar a temperatura ambiente controlada de 25°C.

Desviaciones permitidas desde los 15°C a los 30°C.

En su estuche original al abrigo de la luz.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 57.464

Lote:

Vencimiento:

Laboratorio DOSA S.A.

Mora



PROYECTO DE PROSPECTO

GYSATY®

1561

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de dosis única contiene polvo liofilizado estéril:

Bortezomib 3,5 mg

Excipiente:

Manitol 35,0 mg

Frasco ampolla con solvente de reconstitución:

Solución salina normal USP/EP (Solución cloruro de sodio 0,9%) 3,5 mL

DESCRIPCION

GYSATY® (Bortezomib) inyectable es un agente antineoplásico que se encuentra disponible para uso como inyección intravenosa (IV) o inyección subcutánea (SC).

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

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

El peso molecular es de 384,24. La fórmula molecular es C₁₉H₁₅BN₄O₄. La solubilidad de Bortezomib, como el ácido borónico monomérico en agua es de 3,3-3,8 mg/mL con un rango de pH de 2 -6,5.

ACCION TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

INDICACIONES Y USO

GYSATY® (Bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

GYSATY® (Bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

MSD



Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX32

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 vivo* en modelos tumorales preclínicos, incluyendo el mieloma múltiple.

Farmacodinamia

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

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 mg² y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/ m². Los *clearance* corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m² y 1,3mg/ m², respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 y 1,3 mg/m², respectivamente.

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² a pacientes (n=14 para intravenoso, n=17 para subcutáneo) con mieloma múltiple, la exposición sistémica total después de la administración de una dosis repetida (AUC_{last}) fue equivalente para la administración subcutánea e intravenosa. La C_{max} después de la administración subcutánea (20,4 ng/mL) fue inferior que la intravenosa (223 ng/mL). La relación media geométrica del AUC_{last} fue 0,99 y el intervalo de confianza del 90% fue del 80,18% -122,80%.

Distribución

El volumen medio de distribución del Bortezomib 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 100-1000ng/ml.

Metabolismo

104

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADN humano indican que 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. Los datos agrupados del plasma de ocho pacientes a los 10 minutos y a los 30 minutos luego de la dosificación indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con la droga madre.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Edad:

Los análisis de los datos luego de la primera dosis del Ciclo I (Día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido dosis intravenosas de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m² mostraron que ambas dosis normalizadas de AUC y C_{max} tienden a ser menores en pacientes más jóvenes. Los pacientes de < 65 años de edad (n = 26) tuvieron alrededor de un 25% menos de C_{max} y AUC normalizada por las dosis medias que los de > 65 años de edad (n = 13).

Sexo:

Los valores de AUC y C_{max} normalizados de las dosis medias fueron comparables entre pacientes masculinos (n = 22) y femeninos (n = 17) luego de la primera dosis del Ciclo 1 para las dosis de 1,0 y 1,3 mg/m².

Raza:

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

Deterioro Hepático:

El efecto del deterioro hepático (ver Tabla 7 para la definición de deterioro hepático) sobre la farmacocinética del Bortezomib fue determinado en 51 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0,5 a 1,3 mg/m². Cuando se comparan con los pacientes con la función hepática normal el deterioro hepático leve no alteró la AUC de la dosis normalizada 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 7).

Deterioro Renal:

Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de deterioro renal que se clasificaron de acuerdo a sus valores de *clearance* de creatinina (CrCl) en los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥60 mL/min/1,73m² N=12), Leve (CrCl = 40-59mL/min/1,73m² N=10), Moderado (CrCl = 20-39 mL/min/1,73m² N=9), y Severo (CrCl <20 mL/min/1,73m² N=3). Un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también fueron incluidos en el estudio (N=8). Se administró a los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de Bortezomib

dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC y C_{max} normalizadas por la dosis) fue comparable entre todos los grupos.

Pediátrico: no existen datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Citocromo P450: Bortezomib es un inhibidor del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 microsomal hepático humano, con valores de $IC_{50} > 30\mu M$ ($>11,5 \mu g/ml$). Bortezomib puede inhibir la actividad de 2C19 ($IC_{50} = 18\mu M$, $6,9 \mu g/mL$) y aumenta a las drogas que son sustrato para esta enzima. Bortezomib no indujo las actividades del citocromo P450 3A4 y 1 A2 en un cultivo primario de hepatocitos humanos.

ESTUDIOS CLINICOS

Mieloma Múltiple

Estudio clínico abierto, randomizado en pacientes con Mieloma Múltiple No tratado previamente:

Se condujo un estudio clínico prospectivo, internacional, randomizado (1:1), abierto de 682 pacientes para determinar si Bortezomib administrado en forma intravenosa ($1,3 mg/m^2$) en combinación con melfalán ($9 mg/m^2$) y prednisona ($60 mg/m^2$) resultó en una mejoría en el tiempo hasta la progresión (TTP) cuando se comparó con melfalán ($9 mg/m^2$) y prednisona ($60 mg/m^2$) en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente. Se administró el tratamiento por un máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) y se discontinuó temprano por progresión de la enfermedad o por toxicidad inaceptable. Se recomendó profilaxis antiviral para pacientes en el grupo tratado con Bortezomib.

La edad promedio de los pacientes del estudio fue de 71 años de edad (48,91), 50% eran de sexo masculino, 88% eran caucásicos y la puntuación de estado de desempeño de Karnofsky promedio para los pacientes fue de 80 (60;100). Los pacientes padecían de mieloma de IgG/IgA/Cadena Liviana en instancias del 63% / 25% / 8%, una hemoglobina promedio de 105 g/L (64;165) y un recuento de plaquetas promedio de 221-500/ μL (33.000;587.000).

Los resultados de eficacia para el ensayo se presentan en la Tabla 1. En un análisis interino, preespecificado (con un seguimiento promedio de 16,3 meses), la combinación de la terapia con Bortezomib, melfalán y prednisona tuvo resultados significativamente superiores en el tiempo hasta la progresión, la sobrevida libre de progresión, la sobrevida global y el porcentaje de respuesta. El reclutamiento adicional se detuvo, y a los pacientes que recibían melfalán y prednisona se les ofreció Bortezomib. Posteriormente, un análisis preespecificado de sobrevida global (con un seguimiento promedio de 36,7 meses con un porcentaje de riesgo de 0,65%, CI del 95%: 0,51, 0,84) resultó en un beneficio de sobrevida estadísticamente significativo para el grupo de tratamiento con Bortezomib, melfalán y prednisona a pesar de las siguientes terapias que incluyen regímenes a base de Bortezomib. En un análisis actualizado de sobrevida global sobre la base de 387 muertes (seguimiento promedio de 60,1 meses), la sobrevida global promedio para el grupo tratado con Bortezomib, melfalán y prednisona fue de 56,4 meses y para el grupo de tratamiento con melfalán y prednisona fue de 43,1 meses con un porcentaje de riesgo de 0,695 (IC del 95%:0,57-0,85).

Tabla 1: Resumen de los Análisis de Eficacia en el Estudio de Mieloma Múltiple No Tratado Previamente

Parámetro de Eficacia	Bortezomib, Melfalán y Prednisona n=344	Melfalán y Prednisona n=338
-----------------------	--------------------------------------------	--------------------------------

Tiempo a la Progresión		
Eventos, n (%)	101 (29)	152 (45)
Promedio ^a (meses)	20,7	15
(IC de 95%)	(17,6 - 24,7)	(14,1 - 17,9)
Riesgo relativo ^b		0,54
(IC del 95%)		(0,42 - 0,70)
Valor p ^c		0,000002
Sobrevida libre de progresión		
Eventos, n (%)	135 (39)	190 (56)
Promedio ^a (meses)	18,3	14,0
(IC de 95%)	(16,6 - 21,7)	(11,1-15,0)
Riesgo relativo ^b		0,61
(IC del 95%)		(0,49 - 0,76)
Valor p ^c		0,00001
Porcentaje de Respuesta		
RC ^d n (%)	102 (30)	12 (4)
RP ^d n (%)	136 (40)	103 (30)
cRC n (%)	5 (1)	0
RC + RP ^d n (%)	238 (69)	115 (34)
Valor p		< 10 ⁻¹⁰
Sobrevida Global con seguimiento promedio hasta 36,7 meses		
Eventos, n(%)	109 (32)	148 (44)
Promedio ^a (meses)	No alcanzado	43,1
(IC de 95%)	(46,2 - NR)	(34, 8 -NR)
Riesgo relativo ^b		0,65
(IC del 95%)		(0,51 - 0,84)
Valor p ^c		0,00084

Nota: Todos los resultados se basan en el análisis realizado con una duración promedio de seguimiento de 16,3 meses excepto para el análisis de sobrevida global.

^a Estimada Kaplan-Meier

^b El estimado de riesgo relativo se basa en un modelo proporcional de Cox ajustado para factores de estratificación: β_2 -microglobulina, albúmina, y región. Un riesgo relativo menor a 1 indica una ventaja para Bortezomib, melfalán y prednisona.

^c Valor p basado en el test log-rank estratificado ajustado para factores de estratificación: β_2 -microglobulina, albúmina y región

^d Criterios EBMT: RC: remisión completa, cRC: respuesta casi completa, RP: respuesta parcial

^e Valor p para el Porcentaje de Respuesta (RC+RP) del análisis chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación

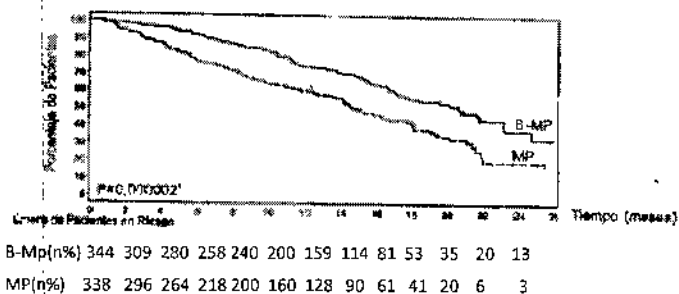
TTP (tiempo para la progresión) fue estadísticamente más prolongado en el grupo tratado con Bortezomib, melfalán y prednisona (ver Figura 1). (Seguimiento promedio de 16, 3 meses)

Figura 1. Tiempo para la Progresión

Bortezomib, Melfalán y Prednisona (B-MP) vs Melfalán y Prednisona (MP)

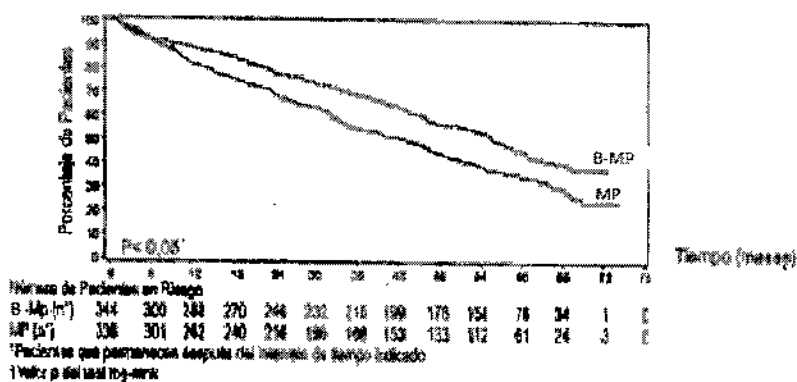
max

1561



La sobrevida global fue estadísticamente y significativamente más prolongada en el grupo tratado con Bortezomib, Melfalán y Prednisona (ver Figura 2). (seguimiento promedio de 60,1 meses).

Figura 2. Sobrevida Global
Bortezomib, Melfalán y Prednisona (B-MP) vs Melfalán y Prednisona (MP)



Estudio Clínico Randomizado en Mieloma Múltiple Recidivante, de Bortezomib vs Dexametasona

Un estudio clínico prospectivo, fase 3, internacional, randomizado (1:1), estratificado, abierto que reclutó a 669 pacientes se diseñó para determinar si Bortezomib producía mejoría en el tiempo hasta la progresión (TTP) comparado con altas dosis de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple progresivo luego de 1 a 3 terapias previas. Los pacientes que se consideraron refractarios a las altas dosis previas de dexametasona se excluyeron al igual que aquellos que tenían neuropatía periférica basal Grado ≥ 2 o recuento de plaquetas $< 50.000/\mu\text{L}$. Un total de 627 pacientes fueron evaluables por respuesta.

Los factores de estratificación se basaron en el número de líneas de terapias previas que el paciente había recibido previamente (1 línea previa versus más de 1 línea de terapia), tiempo de progresión con relación al tratamiento previo (progresión durante o dentro de los 6 meses de la discontinuación de su terapia más reciente versus recidivante >6 meses luego de la recepción de su terapia más reciente) y niveles de microglobulina β_2 de screening ($\leq 2,5$ mg/L versus $>2,5$ mg/L). A continuación se resumen las características basales del paciente y enfermedad en la Tabla 2.

Tabla 2: Resumen de las características basales del paciente y enfermedad en el estudio de mieloma múltiple recidivante

Características del paciente	Bortezomib N = 333	Dexametasona N = 336
------------------------------	-----------------------	-------------------------

100A

1561



Promedio de edad en años (rango)	62,0 (33,84)	61,0 (27,86)
Sexo: Hombres / Mujeres	56% / 44%	60% / 40%
Raza: Caucásica / negra / otra	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Puntuación del estado de desempeño de Karnofsky \leq 70	13%	17%
Hemoglobina \leq 100 g/L	32%	28%
Recuento de plaquetas \leq 75 x 10 ⁹ /L	6%	4%
Características de la enfermedad		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/Cadena Liviana	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
Promedio de microglobulina β_2 (mg/L)	3,7	3,6
Albúmina, promedio (g/L)	39,0	39,0
Clearance de creatinina \leq 30 mL/min [n(%)]	17 (5%)	11 (3%)
Promedio de la duración del mieloma múltiple desde el diagnóstico (años)	3,5	3,1
Número de líneas terapéuticas previas al tratamiento		
Promedio	2	2
1 línea previa	40%	35%
>1 línea previa	60%	65%
Terapia Previa		
Cualquier esteroide previo, por ejemplo, dexametasona, VAD	98%	99%
Cualquier antraciclina previa, por ejemplo, VAD, mitoxantrona	77%	76%
Cualquier agente alquilante previo, por ejemplo, MP, VBMCP	91%	92%
Cualquier terapia de talidomida previa	48%	50%
Alcaloides de la vinca	74%	72%
Trasplante de hemocitoblastos previo/ otra terapia de dosis alta	67%	68%
Terapias experimentales previas u otros tipos de terapias	3%	2%

Los pacientes en el grupo de tratamiento de Bortezomib recibieron ocho ciclos de tratamiento de 3 semanas seguidos por tres ciclos de tratamiento de 5 semanas de Bortezomib. Los pacientes que lograban una RC fueron tratados por cuatro ciclos más después de la primera evidencia de RC. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas, 1,3 mg/m²/dosis de Bortezomib se administró solo como un bolo IV dos veces por semana durante dos semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguida de un período de descanso de 10 días (Día 12 a 21).

Dentro de cada ciclo de tratamiento de 5 semanas, 1,3 mg/m²/dosis de Bortezomib se administró sólo como un bolo IV durante una vez por semana durante 4 semanas los días 1, 8, 15 y 22, seguida de un período de descanso de 13 días (Días 23 a 35) [ver Dosis y Administración]

Los pacientes en el grupo de tratamiento de dexametasona recibieron cuatro ciclos de tratamiento de 5 semanas seguidos por cinco ciclos de tratamiento de 4 semanas. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 5 semanas, se administró dexametasona 40mg/día oral una vez al día los Días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 seguido de un período de descanso de 15 días (Días 21-35). Dentro de cada ciclo de tratamiento de 4 semanas, se administró dexametasona 40 mg/día oral una vez al día los Días 1 a 4, seguido de un período de descanso de 24 días (días 5 a 28). A los pacientes con



enfermedad progresiva documentada en el grupo de dexametasona se les ofreció Bortezomib en una dosis estándar y en un cronograma de estudio complementario. Luego de un análisis preliminar pre-planificado del tiempo hasta la progresión, el grupo de dexametasona se detuvo y a todos los pacientes que se randomizaron a dexametasona se les ofreció Bortezomib, independientemente del estado de la enfermedad.

En el grupo tratado con Bortezomib, el 34% de los pacientes recibieron al menos una dosis de Bortezomib en los 8 ciclos de 3 semanas de terapia y el 13% recibió al menos una dosis en los 11 ciclos. El número promedio de dosis de Bortezomib durante el estudio fue 22, con un rango de 1 a 44. En el grupo tratado con dexametasona, el 40% de los pacientes recibió al menos una dosis en los 4 ciclos de tratamiento de 5 semanas de la terapia y el 6% recibió al menos una dosis en los 9 ciclos.

Los análisis del tiempo hasta el evento e índices de respuesta del estudio del mieloma múltiple recidivante fase 3 se presentan en la Tabla 3. La respuesta y la progresión se evaluaron usando los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Osea (European Society for Blood and Marrow Transplantation - EBMT). La respuesta completa (RC) requirió <5% de células plasmáticas en la médula, 100% de reducción en la proteína M y un test de inmunofijación (IF) negativo. La respuesta parcial (RP) requiere ≥50% de reducción de la proteína del mieloma en suero y ≥90% de reducción de la proteína del mieloma en orina en al menos 2 ocasiones durante un mínimo de al menos 6 semanas junto con la enfermedad ósea estable y calcio normal. La respuesta casi completa (cRC) se definió según cumpliera todos los criterios para la respuesta completa incluyendo el 100% de reducción en la Proteína M por electroforesis de proteína, sin embargo la proteína M aún era detectable por inmunofijación (IF⁺).

Tabla 3: Resumen de los análisis de eficacia en el estudio de mieloma múltiple recidivante

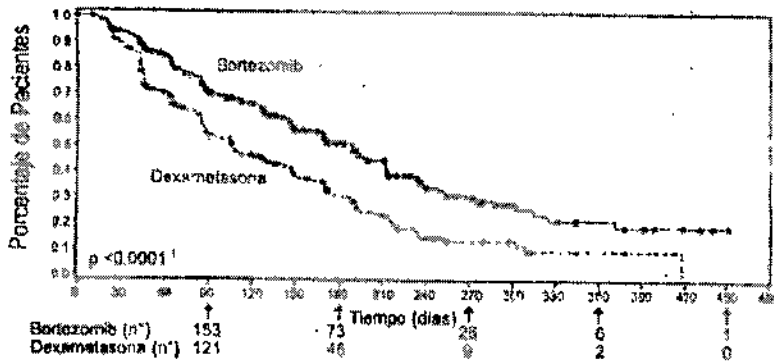
Parámetro de eficacia	Todos los pacientes		1 línea previa de terapia		>1 línea previa de terapia	
	Bortezomib N = 333	Dex N = 336	Bortezomib N = 132	Dex N = 119	Bortezomib N = 200	Dex N = 217
Tiempo hasta la progresión						
Eventos n (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
Promedio ^a (IC del 95%)	6,2 meses (4,9 - 6,9)	3,5 meses (2,9 - 4,2)	7,0 meses (6,2 - 8,8)	5,6 meses (3,4 - 6,3)	4,9 meses (4,2 - 6,3)	2,9 meses (2,8 - 3,5)
Riesgo relativo ^b (IC del 95%)	0,55 (0,44 - 0,69)		0,55 (0,38 - 0,81)		0,54 (0,41 - 0,72)	
Valor p ^c	< 0,0001		< 0,0019		< 0,0001	
Sobrevida global						
Eventos (muertes) n (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
Riesgo relativo ^b (IC del 95%)	0,57 (0,40 - 0,81)		0,39 (0,19 - 0,81)		0,65 (0,43 - 0,97)	
Valor p ^{c,d}	< 0,05		< 0,05		< 0,05	
Índice de respuesta						
Población ^e n = 627	n=315	n=312	n=128	n=110	n=187	n=202
RC ^f n(%)	20 (6)	20 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
RP ^f n(%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
cRC ^{f,g} n(%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
RC+RP ^{f,g} n(%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
Valor p ^h	< 0,0001		< 0,0035		< 0,0001	

^aEstimado de Kaplan-Meier

1-02

- ^bEl riesgo relativo se basa en el modelo proporcional de Cox con el tratamiento como única variable independiente. Un riesgo relativo menor a 1 indica una ventaja para Bortezomib.
 - ^cEl valor p del test log-rank estratificado que incluye los factores de estratificación de la randomización.
 - ^dNo se puede suministrar el valor p preciso
 - ^eLa población de respuesta incluye a pacientes que tenían enfermedad medible en la admisión y que recibieron por lo menos 1 dosis de la droga de estudio.
 - ^fLos criterios de EBMT 1; cRC cumple con todos los criterios EBMT para la RC pero tiene IF positivo. Conforme a los criterios de EBMT, cRC está en la categoría RP.
 - ^gEn 2 pacientes, el IF fue desconocido.
 - ^hEl valor p para el índice de Respuesta (RC+RP) desde la prueba de chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación
- El TTP fue estadísticamente significativamente más prolongado en el grupo tratado con Bortezomib (ver Figura 3).

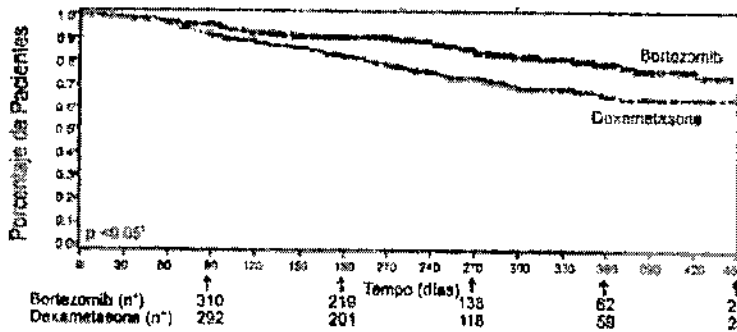
Figura 3: Tiempo para la Progresión
Bortezomib vs. Dexametasona (estudio de mieloma múltiple recidivante)



*Pacientes que quedan después del intervalo de tiempo indicado
†Valor p del test log-rank.

Como se observa en la Figura 4, Bortezomib tuvo una ventaja de sobrevida significativa en relación a dexametasona ($p < 0,05$). El seguimiento promedio fue de 8,3 meses.

Figura 4: Sobrevida global
Bortezomib vs. Dexametasona (estudio de mieloma múltiple recidivante)



*Pacientes que quedan después del intervalo de tiempo indicado
†Valor p del test log-rank

Para los 121 pacientes que alcanzaron una respuesta (RC+RP) en el grupo de Bortezomib, la duración promedio fue de 8,0 meses (IC del 95%: 6,9, 11,5 meses) comparado con los 5,6 meses (IC del 95%: 4,8, 9,2 meses) para los 56 pacientes que respondieron al tratamiento del grupo de dexametasona. El índice de respuesta fue significativamente más alto en el grupo de Bortezomib independientemente de los niveles de microglobulina β_2 en la admisión.

162

Estudio Clínico randomizado, Abierto de Bortezomib subcutáneo vs. Intravenoso en Mieloma Múltiple Recidivante

Un estudio abierto randomizado fase 3 de no inferioridad comparó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea de Bortezomib versus la administración intravenosa. Este estudio incluyó a 222 pacientes sin antecedente de tratamiento con Bortezomib con mieloma múltiple recidivante, que fueron randomizados en una relación 2:1 para recibir 1,3 mg/m² de Bortezomib ya sea por vía subcutánea (n=148) o intravenosa (n=74) durante 8 ciclos. A los pacientes que no obtuvieron una respuesta óptima (inferior a una Respuesta Completa (RC) a la terapia con Bortezomib sólo después de 4 ciclos se les permitió recibir 20 mg diarios de dexametasona oral durante el día y día después de la administración de Bortezomib (82 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 39 pacientes en el grupo tratamiento intravenoso). Se excluyeron a los pacientes con neuropatía periférica o dolor neuropático basal Grado ≥ 2 , o recuentos de plaquetas $< 50.000/\mu\text{L}$. Un total de 218 pacientes resultaron evaluables para una respuesta.

Los factores de estratificación se basaron en la cantidad de líneas de terapia previa que había recibido el paciente (1 línea previa versus más de 1 línea de terapia), y en la etapa del sistema internacional de clasificación por etapas (ISS) (que incorpora niveles de β_2 -microglobulina y albúmina; Etapas I, II o III).

Las características demográficas basales y otras de los dos grupos de tratamiento se resumen de la siguiente manera: la edad promedio de la población de pacientes fue aproximadamente de 64 años de edad (rango 38-88 años), principalmente hombres (subcutáneo:50% intravenoso:64%); el tipo primario de mieloma es IgG (subcutáneo:65% IgG, 26 % IgA, 8% cadena liviana; intravenoso: 72% IgG, 19% IgA, 8% cadena liviana), etapa del ISS I/II/III (%) fue 27, 41, 32, para ambos grupos subcutáneo e intravenoso, la puntuación de estado de desempeño de Karnofsky fue $\leq 70\%$ en el 22% del grupo de tratamiento subcutáneo y en el 16% del grupo de tratamiento intravenoso, el clearance de creatinina fue 67,5 mL/min en el grupo tratado en forma subcutánea y 73 mL/min en el grupo tratado en forma intravenosa, los años promedio desde el diagnóstico fueron 2,68 y 2,93 en el grupo subcutáneo e intravenoso respectivamente y la proporción de pacientes con más de una línea de terapia previa fue del 38% en el grupo de tratamiento subcutáneo y 35% en el grupo de tratamiento intravenoso.

Este estudio cumplió su objetivo primario (no inferioridad) de que el único agente subcutáneo Bortezomib retiene al menos el 60% de respuesta general después de 4 ciclos en relación con el único agente intravenoso Bortezomib. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen del Análisis de Eficacia en el Estudio de Mieloma Múltiple con Recaída de Bortezomib Subcutáneo vs. Intravenoso

	Bortezomib Subcutáneo	Bortezomib Intravenoso
Población con Intención de Tratar	n=148	n=74
Parámetro Primario		
Porcentaje de Respuesta a los 4 ciclos		
RG (RC+RP) n(%)	63 (43)	31 (42)
Relación de Porcentajes de Respuesta (IC del 95%)	1,01 (0,73 - 1,40)	
RC n(%)	11 (7)	6 (8)
RP n(%)	52 (35)	25 (34)
cRC n(%)	9 (6)	4 (5)

Parámetros Secundarios		
Porcentaje de Respuesta a los 8 ciclos		
RG (RC+RP)	78 (53)	38 (51)
RC n(%)	17 (11)	9 (12)
RP n(%)	61 (41)	29 (39)
cRC n(%)	14 (9)	7 (9)
Tiempo Promedio hasta la Progresión, meses	10,4	9,4
Sobrevida libre de Progresión Promedio, meses	10,2	8,0
Sobrevida Global a 1 año (%) ^a	72,6	76,7

^aLa duración promedio de seguimiento fue de 11,8 meses

Estudio randomizado, fase 2, de respuesta a la dosis en mieloma múltiple recidivante

Un estudio multicéntrico y abierto randomizó a 54 pacientes con mieloma múltiple, con progresión o recidiva durante o luego de la terapia de primera línea para recibir 1 mg/m² o de 1,3 mg/m² de Bortezomib como un bolo IV dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un período de descanso de 10 días (Día 12 a 21). La duración promedio del tiempo entre los diagnósticos de mieloma múltiple y la primera dosis de Bortezomib en este ensayo fue de 2,0 años y los pacientes habían recibido un promedio de 1 línea de tratamiento previa (promedio de 3 terapias previas). Una única respuesta completa se observó en cada dosis. Los índices (RC+RP) fueron del 30% (8/27) con 1mg/m² y del 38% (10/26) con 1,3mg/m².

Estudio fase 2, abierto, de extensión en mieloma múltiple recidivante

Los pacientes de los dos estudios Fase 2 que a criterio de los investigadores experimentarían beneficios clínicos adicionales continuaron recibiendo Bortezomib más allá de 8 ciclos en un estudio de extensión. Sesenta y tres (63) pacientes de los estudios de mieloma múltiple de fase 2 se reclutaron y recibieron un promedio de 7 ciclos adicionales de tratamiento con Bortezomib durante un promedio total de 14 ciclos (rango de 7 a 32). La intensidad de la dosificación promedio general fue la misma tanto en el protocolo madre como en el estudio de extensión. El sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes iniciaron el estudio de extensión con la misma intensidad de dosis o con una intensidad de dosis más alta en la cual completaron el protocolo madre y el 89% de los pacientes mantuvieron el cronograma de dosificación estándar de 3 semanas durante el estudio de extensión. No se observaron toxicidades nuevas acumulativas o nuevas a largo plazo con la prolongación del tratamiento con Bortezomib [ver reacciones Adversas]

Linfoma de Células del Manto

Estudio clínico, fase 2, de grupo único, en linfoma de células del manto recidivante luego de terapias previas.

La seguridad y eficacia de Bortezomib en el linfoma de células del manto recidivante o refractario se evaluaron en un estudio abierto, de grupo único, multicéntrico de 155 pacientes con enfermedad progresiva que habían recibido al menos 1 terapia previa. La edad promedio de los pacientes fue de 65 años (42, 89), el 81% fueron hombres y el 92% fueron caucásicos. Del total, el 75% tuvieron uno o más sitios extra-nodulares de la enfermedad y el 77% estaban en la etapa 4. En el 91% de los pacientes, la terapia previa incluyó todo lo siguiente: una antraciclina o mitoxantrona, ciclofosfamida y rituximab. Un total de treinta y siete por ciento (37%) de los pacientes fueron

entumecimiento, dolor, una sensación de ardor en manos o pies, debilidad en los brazos y en las piernas.

Otros: Se debe instruir a los pacientes que se contacten con su médico si desarrollan un rash, experimentan falta de aire, tos o hinchazón en los pies, tobillos o piernas, convulsiones, dolor de cabeza persistente, disminución visual, un aumento de la presión arterial o visión borrosa.

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 disponibilidad general de Bortezomib.

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

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, en la farmacocinética de Bortezomib no mostró un efecto significativo en la farmacocinética de Bortezomib, en base a datos de 17 pacientes.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto de la rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, en la farmacocinética de Bortezomib, mostró una reducción media del AUC del 45% en base a datos de 6 pacientes. El uso concomitante de GYSATY[®] con potentes inductores de CYP3A4 no es recomendado, dado que la eficacia puede reducirse. Ejemplos de inductores de CYP3A4 son: rifampicina, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital e hyperico (Hierba de San Juan). En el mismo estudio de interacción droga-droga se evaluó el efecto de dexametasona, un débil inductor de CYP3A4. No hubo efecto significativo en la farmacocinética de Bortezomib en base a datos de 7 pacientes.

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

Durante los ensayos clínicos se informaron hipoglucemia y también hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes en tratamiento con agentes antidiabéticos orales que reciben el tratamiento con GYSATY pueden requerir un cuidadoso control de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.

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

100

1561



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 $\geq 0,3 \text{ mg/m}^2$ (un cuarto de la dosis clínica recomendada). GYSATY® podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo (ver ADVERTENCIAS).

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 GYSATY®.

Uso en pacientes pediátricos

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

Uso en pacientes geriátricos

De los 669 pacientes reclutados en el estudio de mieloma múltiple recidivante, 245 (37%) tenía 65 años de edad o más: 125 (38%) estaba en el grupo tratado con Bortezomib y 120 (36%) en el grupo tratado con dexametasona. El tiempo promedio hasta la progresión y la duración promedio de la respuesta para los pacientes ≥ 65 fue más prolongado con Bortezomib en comparación con dexametasona [5,5 meses versus 4,3 meses y 8,0 meses versus 4,9 meses, respectivamente]. En el grupo tratado con Bortezomib, el 40% (n=46) de los pacientes evaluables de ≥ 65 de edad experimentaron respuesta (RC+RP) versus el 18% (n=21) en el grupo tratado con dexametasona. La incidencia de los eventos grado 3 ó 4 informados ocurrieron en un 64%, 78% y 75% en pacientes ≤ 50 años de edad, entre 51 y 64 años de edad y > 65 años de edad, respectivamente. No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre los pacientes de ≥ 65 de edad y pacientes más jóvenes que recibieron Bortezomib; pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Pacientes con Deterioro Renal

La farmacocinética de Bortezomib no está influenciada por el grado de deterioro renal. Por lo tanto, los ajustes de dosis de Bortezomib no son necesarios para los pacientes con insuficiencia renal. Como la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib, la droga debe ser administrada después del procedimiento de diálisis. Para información concerniente a la dosis de melfalán en pacientes con deterioro renal ver la información de prescripción del elaborador.

Pacientes con Deterioro hepático

La exposición de Bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado y severo. La dosis inicial debe reducirse en dichos pacientes. [ver Dosis y Administración, Precauciones y Farmacocinética]

Pacientes con Diabetes

Durante los ensayos clínicos, se informó hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes bajo agentes antidiabéticos orales que reciben

1072

tratamiento con Bortezomib pueden requerir un control minucioso de sus niveles de glucemia y el ajuste de la dosis de su medicamento antidiabético.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen de un ensayo clínico en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente

La Tabla 12 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que recibieron Bortezomib (1,3 mg/m²) en combinación con melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) en un estudio randomizado prospectivo.

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

Tabla 12: Eventos adversos más comúnmente informados (≥10% en el grupo tratado con Bortezomib, melfalán y prednisona) con intensidad grados 3 y 4 en el estudio de mieloma múltiple sin tratamiento previo

Sistema/órgano MedDRA Término preferido	Bortezomib, Melfalán y Prednisona (N=340)			Melfalán y Prednisona (N=337)		
	Total n(%)	Toxicidad Grado 3	N(%) ≥4	Total n(%)	Toxicidad Grado 3	N(%) ≥4
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						
Trombocitopenia	178(52)	68(20)	59(17)	159(47)	55(16)	47(14)
Neutropenia	165(49)	102(30)	35(10)	155(46)	79(23)	49(15)
Anemia	147(43)	53(16)	9(3)	187(55)	66(20)	26(8)
Leucopenia	113(33)	67(20)	10(3)	100(30)	55(16)	13(4)
Linfopenia	83(24)	49(14)	18(5)	58(17)	30(9)	7(2)
Trastornos Gastrointestinales						
Náuseas	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
Diarrea	157 (46)	23 (7)	2 (1)	58 (17)	2 (1)	0
Constipación	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Vómitos	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Dolor Abdominal	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
Dolor Abdominal Superior	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
Dispepsia	39(11)	0	0	23(7)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Neuropatía Periférica	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0
Neuralgia	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
Mareos	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Dolor de Cabeza	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Parestesia	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0
Trastornos Generales y del Sitio de Administración						
Pirexia	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (19)	6 (2)	2 (1)
Fatiga	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Astenia	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0

1561



Edema Periférico	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Neumonía	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
Herpes Zoster	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Bronquitis	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
Nasofaringitis	39 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						
Dolor de Espalda	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
Dolor en las Extremidades	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
Dolor Óseo	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
Artralgia	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Anorexia	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (1)	0
Hipocalemia	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Rash	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Prurito	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
Disnea	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)
Trastornos Psiquiátricos						
Insomnio	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
Trastornos Vasculares						
Hipertensión	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	25 (7)	2 (1)	0
Hipotensión	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

Estudio randomizado de mieloma múltiple recidivante de Bortezomib vs dexametasona

Los datos de seguridad descriptos a continuación y en la Tabla 13 reflejan la exposición ya sea a Bortezomib (n=331) o a dexametasona (n=332) en un estudio de pacientes con mieloma múltiple. Se administró Bortezomib por vía intravenosa a dosis de 1,3 mg/m² dos veces a la semana para 2 de 3 semanas (ciclo de 21 días). Después de ocho ciclos de 21 días los pacientes continuaron con la terapia por tres ciclos de 35 días en un régimen semanal. La duración del tratamiento fue hasta 11 ciclos (9 meses) con una duración media de 6 ciclos (4,1 meses). Para la inclusión en el ensayo, los pacientes deben haber tenido una enfermedad medible y 1 a 3 terapias previas. No hubo límite de edad superior para el ingreso. El *clearance* de creatinina puede tener valores tan bajos como 20 ml/min y los niveles de bilirrubina ser tan altos como 1,5 veces el límite superior normal. La frecuencia general de eventos adversos fue similar en hombres y en mujeres, y en pacientes < 65 y ≥65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran caucásicos.

Entre los 331 pacientes tratados con Bortezomib los eventos más comúnmente informados por lo general fueron condiciones asténicas (61%), diarrea y náuseas (57% cada una), constipación (42%), neuropatía periférica NEC (36%), vómitos, pirexia, trombocitopenia y trastornos psiquiátricos (35% cada uno), anorexia y disminución del apetito (34%), parestesia y disestesia

MON

(27%), anemia y dolor de cabeza (26% cada uno) y tos (21%). Los eventos adversos más comúnmente informados entre los 332 pacientes en el grupo tratado con dexametasona fueron trastornos psiquiátricos (49%), condiciones asténicas (45%), insomnio (27%), anemia (22%) y diarrea e infecciones pulmonares/respiratorias del tracto inferior (21% cada una). El catorce por ciento (14%) de los pacientes en el grupo tratado con Bortezomib experimentó un evento adverso Grado 4; las toxicidades más comunes fueron trombocitopenia (4%), neutropenia (2%) e hipercalcemia (2%). El dieciséis (16%) de los pacientes tratados con dexametasona experimentó un evento adverso Grado 4; la toxicidad más común fue hiperglucemia (2%).

Eventos Adversos Serios (SAEs) y eventos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en el estudio de mieloma múltiple recidivante

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

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

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

Eventos adversos más comúnmente informados en el estudio de mieloma múltiple recidivante de Bortezomib vs. dexametasona

En la **Tabla 13** se observan los eventos adversos más comunes del estudio de mieloma múltiple recidivante. Se incluyeron todos los eventos adversos con incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con Bortezomib.

Tabla 13: Eventos adversos más comúnmente informados ($\geq 10\%$ en el grupo tratado con Bortezomib) con intensidad grado 3 y 4 en el estudio randomizado fase 3 (N=663)

	Grupo de Tratamiento					
	Bortezomib (n=331) [n (%)]			Dexametasona (n=332) [n (%)]		
	Todos los eventos	Eventos grado 3	Eventos grado 4	Todos los eventos	Eventos grado 3	Eventos Grado 4
Evento adverso	331(100)	203 (61)	45 (14)	327 (98)	146 (44)	52 (16)



1561

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

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

Experiencia de seguridad del estudio de extensión abierto fase 2 en mieloma múltiple recidivante

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

100

1561



Experiencia de seguridad de estudio abierto fase 3 de Bortezomib subcutáneo vs. intravenoso en mieloma múltiple recidivante

Se evaluaron la seguridad y eficacia de Bortezomib administrado en forma subcutánea en un estudio Fase 3 con la dosis recomendada de 1,3 mg/m². Fue un estudio randomizado comparativo de Bortezomib subcutáneo vs intravenoso en 222 pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los datos de seguridad descriptos a continuación en la Tabla 14 reflejan la exposición ya sea de Bortezomib subcutáneo (n=147) o Bortezomib intravenoso (n=74) [ver estudio clínicos]

Tabla 14: Eventos adversos más comúnmente informados (≥10%), con intensidad grado 3 y ≥4 en el estudio de mieloma múltiple recidivante (N=221) de Bortezomib subcutáneo vs. intravenoso

Sistema/órgano	Subcutáneo (n= 147) ^a			Intravenoso (n=74) ^a		
	Término preferido	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 n(%)	Toxicidad Grado ≥4 n(%)	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 n(%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático						
Anemia	53 (36)	14 (10)	4 (3)	26 (35)	6 (8)	0
Leucopenia	29 (20)	9 (6)	0	16 (22)	4 (5)	1 (1)
Neutropenia	42 (29)	22 (15)	4 (3)	20 (27)	10 (14)	3 (4)
Trombocitopenia	52 (35)	12 (8)	7 (5)	27 (36)	8 (11)	6 (8)
Trastornos Gastrointestinales						
Dolor Abdominal	5 (3)	1 (1)	0	8 (11)	0	0
Dolor Abdominal Superior	3 (2)	0	0	8 (11)	0	0
Constipación	21 (14)	1 (1)	0	11 (15)	1 (1)	0
Diarrea	35 (24)	2 (1)	1 (1)	27 (36)	3 (4)	1 (1)
Náuseas	27 (18)	0	0	14 (19)	0	0
Vómitos	17 (12)	3 (2)	0	12 (16)	0	1 (1)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Astenia	23 (16)	3 (2)	0	14 (19)	4 (5)	0
Fatiga	17 (12)	3 (2)	0	15 (20)	3 (4)	0
Pirexia	28 (19)	0	0	12 (16)	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Herpes zoster	16 (11)	2 (1)	0	7 (9)	1 (1)	0
Investigaciones						
Disminución del peso	22 (15)	0	0	2 (3)	1 (1)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	14 (10)	0	0	7 (9)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda	21 (14)	1 (1)	0	8 (11)	1 (1)	1 (1)
Dolor de extremidades	8 (5)	1(1)	0	8 (11)	2 (3)	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Dolor de Cabeza	5 (3)	0	0	8 (11)	0	0
Neuralgia	35 (24)	5 (3)	0	17 (23)	7 (9)	0
Neuropatías	56 (38)	8 (5)	1 (1)	39 (53)	11 (15)	1 (1)

Mora

periféricas NEC ^b						
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18 (12)	0	0	8 (11)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Disnea	11 (7)	2 (1)	0	9 (12)	2 (3)	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	14 (10)	3 (2)	0	3 (4)	0	0

^a Población de seguridad: 147 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio

^b Representa término de nivel elevado del MedDRA.

En general los datos de seguridad fueron similares para los grupos de tratamiento subcutáneo e intravenoso. Las diferencias se observaron en los porcentajes de algunos eventos adversos Grado ≥ 3 . Las diferencias $\geq 5\%$ se informaron en neuralgia (3% subcutáneo vs 9% intravenoso), neuropatía periférica (6% subcutáneo vs. 16% intravenoso) y trombocitopenia (14% subcutáneo vs. 19% intravenoso).

Se informó una reacción local en el 6% de los pacientes en el grupo subcutáneo como un evento adverso, mayormente enrojecimiento. Sólo 2 pacientes (1%) informaron tener reacciones adversas, 1 caso de prurito y 1 caso de enrojecimiento. Las reacciones locales condujeron a la reducción de la concentración de la inyección en un paciente y la discontinuación de la droga en otro paciente. Los eventos de reacción local se resolvieron en una media de 6 días.

Las reducciones de la dosis ocurrieron debido a eventos adversos relacionados con la droga en el 31% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 43% de los pacientes tratados en forma intravenosa. Los eventos adversos más comunes que llevaron a una reducción de la dosis incluyeron neuropatía sensorial periférica (17% en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con 31% en el grupo de tratamiento intravenoso); y neuralgia (11% en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 19% en el grupo de tratamiento intravenoso).

Eventos Adversos Serios (SAEs) y eventos que llevan a discontinuación del tratamiento en el estudio de mieloma múltiple recidivante de Bortezomib subcutáneo vs intravenoso

La incidencia de eventos adversos serios fue similar para el grupo de tratamiento subcutáneo (36%) y el grupo de tratamiento intravenoso (35%). Los EAS más comúnmente informados en el grupo de tratamiento subcutáneo fueron neumonía (6%) y pirexia (3%). En el grupo de tratamiento intravenoso los EAS más comúnmente informados fueron neumonía (7%), diarrea (4%), neuropatía sensorial periférica (3%) e insuficiencia renal (3%).

En el grupo de tratamiento subcutáneo, 27 pacientes (18%) discontinuaron el tratamiento de estudio debido a un evento adverso relacionado con la droga en comparación con 17 pacientes (23%) en el grupo de tratamiento intravenoso. Entre los 147 pacientes tratados en forma subcutánea, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que llevo a la discontinuación fue la neuropatía sensorial periférica (5%) y la neuralgia (5%). Entre los 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso, los eventos relacionados con la droga más comúnmente informados que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron neuropatía sensorial periférica (9%) y neuralgia (9%).

Dos pacientes (1%) en el grupo de tratamiento subcutáneo y 1 (1%) paciente en el grupo de tratamiento intravenoso murieron debido a un evento adverso relacionado con la droga durante el tratamiento.

1561

En el grupo de tratamiento subcutáneo las causas de muerte fueron un caso de neumonía y uno de muerte súbita. En el grupo de tratamiento intravenoso la causa de muerte fue insuficiencia arterial coronaria.

Resumen integrado de seguridad (mieloma múltiple y linfoma de células del manto)

Los datos de seguridad de los estudios fase 2 y 3 de 1,3 mg/m² dosis de Bortezomib dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días en 1163 pacientes con mieloma múltiple (N=1008) y linfoma de células del manto (N=155) se integraron y tabularon. Este análisis no incluye datos del estudio abierto fase 3 de Bortezomib subcutáneo vs intravenoso en mieloma múltiple recidivante. En estos estudios, el perfil de seguridad de Bortezomib fue similar en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto.

En el análisis integrado, los eventos adversos más comúnmente informados fueron las condiciones asténicas (incluyendo fatiga, malestar y debilidad) (64%), náuseas (55%), diarrea (52%), constipación (41%), neuropatía periférica NEC (incluyendo neuropatía periférica sensorial y neuropatía periférica agravada) (39%), trombocitopenia y disminución del apetito (incluyendo anorexia) (36% cada uno), pirexia (34%), vómitos (33%) y anemia (29%). El veinte por ciento (20%) de los pacientes experimentaron al menos 1 episodio de toxicidad \geq Grado 4, más comúnmente trombocitopenia (5%) y neutropenia (3%)

Eventos Adversos Serios (SAEs) y eventos que condujeron a la discontinuación en el resumen integrado de seguridad

Un total de 50% de los pacientes experimentaron SAEs durante los estudios. Los SAEs más comúnmente informados incluyeron neumonía (7%), pirexia (6%), diarrea (5%), vómitos (4%) y náuseas, deshidratación, disnea y trombocitopenia (3% cada uno).

Los eventos adversos que el investigador consideró relacionados con la droga y que condujeron a la discontinuación ocurrieron en el 22% de los pacientes. Las razones para la discontinuación incluyeron neuropatía periférica (8%), condiciones asténicas (3%) y trombocitopenia y diarrea (2% cada uno).

En total, el 2% de los pacientes murieron y la causa de muerte fue considerada por el investigador como posiblemente relacionada con la droga de estudio: incluyendo informes de paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, neumonía y sepsis.

Eventos adversos más comúnmente informados en el resumen integrado de seguridad

Los eventos adversos más comunes se muestran en la Tabla 15. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$. En ausencia de un grupo comparador randomizado, generalmente no es posible distinguir entre los eventos adversos que son causados por la droga y los que reflejan la enfermedad subyacente del paciente. Por favor, vea el análisis de las reacciones adversas específicas que se encuentra a continuación.

Tabla 15: Eventos adversos más comúnmente informados ($\geq 10\%$ total) en el análisis integrado de mieloma múltiple y linfoma de células del manto (N = 1163) --

Eventos Adversos	Todos los Pacientes (N = 1163)		Mieloma Múltiple (N = 1008)		Linfoma de Células del manto (N = 155)	
	Todos los Eventos	\geq Grado 3	Todos los Eventos	\geq Grado 3	Todos los Eventos	\geq Grado 3
Condiciones asténicas	740 (64)	189 (16)	628 (62)	160 (16)	112 (72)	29 (19)
Náuseas	640 (55)	43 (4)	572 (57)	39 (4)	68 (44)	4 (3)

1207

1561



Diarrea	604 (52)	96 (8)	531 (53)	85 (8)	73 (47)	11 (7)
Constipación	481 (41)	26 (2)	404 (40)	22 (2)	77 (50)	4 (3)
Neuropatía periférica	457 (39)	134 (12)	372 (37)	114 (11)	85 (55)	20 (13)
Trombocitopenia	421 (36)	337 (29)	388 (38)	320 (32)	33 (21)	17 (11)
Disminución del apetito	417 (36)	30 (3)	357 (35)	25 (2)	60 (39)	5 (3)
Pirexia	401 (34)	36 (3)	371 (37)	34 (3)	30 (19)	2 (1)
Vómitos	385 (33)	57 (5)	343 (34)	53 (5)	42 (27)	4 (3)
Anemia	333 (29)	124 (11)	306 (30)	120 (12)	27 (17)	4 (3)
Edema	262 (23)	10 (<1)	218 (22)	6 (<1)	44 (28)	4 (3)
Parestesia y disestesia	254 (22)	16(1)	240 (24)	14 (1)	14 (9)	2 (1)
Dolor de cabeza	253 (22)	17 (1)	227 (23)	17 (2)	26 (17)	0
Disnea	244 (21)	59 (5)	209 (21)	52 (5)	35 (23)	7 (5)
Tos	232 (20)	5 (<1)	202 (20)	5 (<1)	30 (19)	0
Insomnio	232 (20)	7 (<1)	199 (20)	6 (<1)	33 (21)	1 (<1)
Rash	213 (18)	10 (<1)	170 (17)	6 (<1)	43 (28)	4 (3)
Artralgia	199 (17)	27 (2)	179 (18)	25 (2)	20 (13)	2 (1)
Neutropenia	195 (17)	143 (12)	185 (18)	137 (14)	10 (6)	6 (4)
Mareo (excluyendo vértigo)	195 (17)	18 (2)	159 (16)	13 (1)	36 (23)	5 (3)
Dolor en las extremidades	179 (15)	36 (3)	172 (17)	36 (4)	7(5)	0
Dolor abdominal	170 (15)	30 (3)	146 (14)	22 (2)	24 (15)	8 (5)
Dolor óseo	166 (14)	37 (3)	163 (16)	37 (4)	3 (2)	0
Dolor de espalda	151 (13)	39 (3)	150 (15)	39 (4)	1 (<1)	0
Hipotensión	147 (13)	37 (3)	124 (12)	32 (3)	23 (15)	5 (3)
Herpes Zoster	145 (12)	22 (2)	131 (13)	21 (2)	14 (9)	1 (<1)
Nasofaringitis	139 (12)	2 (<1)	126 (13)	2 (<1)	13 (8)	0
Infección del tracto respiratorio superior	138 (12)	2 (<1)	114 (11)	1(<1)	24 (15)	1 (<1)
Mialgia	136 (12)	9 (<1)	121 (12)	9 (<1)	15 (10)	0
Neumonía	134 (12)	72 (6)	120 (12)	65 (6)	14 (9)	7 (5)
Calambres musculares	125 (11)	1 (<1)	118 (12)	1 (<1)	7 (5)	0
Deshidratación	120 (10)	40 (3)	109 (11)	33 (3)	11 (7)	7 (5)
Ansiedad	118 (10)	6 (<1)	111 (11)	6 (<1)	7 (5)	0

Descripción de los eventos adversos seleccionados a partir de los estudios fase 2 y fase 3 de mieloma múltiple y de linfoma de células del manto fase 2

Eventos gastrointestinales

Un total del 87% de los pacientes experimentó al menos un trastorno gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales más comunes incluyeron náuseas, diarrea, constipación, vómitos y disminución del apetito. Otros trastornos gastrointestinales incluyeron dispepsia y disgeusia. Los

refractarios a su última terapia previa. Se administró un bolo IV de 1,3 mg/m²/dosis de Bortezomib dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguida de un período de descanso de 10 días (Días 12 a 21) durante un máximo de 17 ciclos de tratamiento. Los pacientes que alcanzaron una RC o RCnc (remisión completa no confirmada) fueron tratados durante 4 ciclos más allá de la primera evidencia de RC o RCnc. El estudio empleó modificaciones de dosis por toxicidad [ver Dosis y Administración].

Las respuestas a Bortezomib se muestran en la Tabla 5. Los índices de respuesta a Bortezomib se determinaron de acuerdo con los Criterios de Respuesta del Taller Internacional (International Workshop Response Criteria, IWRC) en base a la revisión radiológica independiente de las exploraciones de TC. El número promedio de ciclos administrados entre todos los pacientes fue de 4; en los pacientes que respondieron el número promedio de ciclos fue de 8. El tiempo promedio hasta la respuesta fue de 40 días (rango de 31 a 204 días). La duración promedio del seguimiento fue de más de 13 meses.

Tabla 5: resultados de la respuesta en el Estudio Fase 2 de Linfoma de Células del Manto

Análisis de la Respuesta (N=155)	N(%)	IC del 95%
Índice de respuesta General (IWRC) (RC+RCnc+RP)	48 (31)	(24 - 39)
Respuesta completa (RC+RCnc)	12 (8)	(4 - 13)
RC	10 (6)	(3 - 12)
RCnc	2 (1)	(0 - 5)
Respuesta parcial (RP)	36 (23)	(17 - 31)
Duración de la respuesta	Promedio	IC del 95%
RC+RCnc*RP (N = 48)	9,3 meses	(5,4 - 13,8)
RC+RCnc (N = 12)	15,4 meses	(13,4 - 15,4)
RP (N = 36)	6,1 meses	(4,2 - 9,3)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Recomendación general de dosis

La dosis inicial recomendada de GYSATY® (Bortezomib) es de 1,3 mg/m². GYSATY® puede administrarse en forma intravenosa en una concentración de 1 mg/ml, o en forma subcutánea en una concentración de 2,5 mg/ml (ver *Reconstitución/ Preparación para Administración Intravenosa y Subcutánea*).

Cuando se administra GYSATY® en forma intravenosa, la solución reconstituida se administra en bolo intravenoso de 3-5 segundos.

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

GYSATY® ES EXCLUSIVO PARA USO INTRAVENOSO O SUBCUTÁNEO. La administración intratecal ha resultado mortal.

Monoterapia

Dosis en mieloma múltiple y linfoma de células del manto recidivante:

100

1561



La dosis recomendada de GYSATY® es 1,3 mg/m²/dosis administrada dos veces a la semana durante dos semanas (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, GYSATY® puede ser administrado con el esquema estándar o con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los Días 1,8,15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (Días 23 al 35).

Por lo menos deben transcurrir 72 hs entre dosis consecutivas de GYSATY®.

Modificación de la dosis y reinicio de la terapia para mieloma múltiple y linfoma de células del manto recidivante

La terapia con GYSATY® deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o 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 GYSATY® 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).

Para las pautas de las modificaciones de la dosis para neuropatía periférica ver la sección de dosis para neuropatía periférica.

Modificaciones de la dosis para neuropatía periférica

Se puede considerar comenzar con GYSATY® en forma subcutánea para los pacientes con neuropatía periférica preexistente o con riesgo elevado de padecerla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con GYSATY® solo después de una cuidadosa evaluación del riesgo- beneficio.

Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o empeoramiento de la misma durante la terapia con GYSATY® pueden requerir una disminución de la dosis y/o un cronograma de dosis menos intensa.

Para las pautas de modificación de la dosis o del cronograma para pacientes que experimentan dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con GYSATY® ver la Tabla 6.

Tabla 6: Modificación de la dosis recomendada para una neuropatía motora o sensitiva periférica y/o dolor neuropático relacionado con Bortezomib

Severidad de los signos y síntomas de la neuropatía periférica*	Modificación de la dosis y el régimen
Grado 1 (asintomático; parestesias y/o pérdida de reflejos tendinosos profundos) sin dolor o pérdida de funciones.	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; que limitan las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD)**)	Reducir Bortezomib a 1,0 mg/ m ²
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas severos; que limitan las AVD de autocuidado***)	Suspender la terapia con Bortezomib hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de Bortezomib de 0,7 mg/ m ² , y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias con riesgo de vida; intervención urgente indicada)	Discontinuar Bortezomib

102

* Clasificación basada en Criterios de Terminología Común de NCI CTCAE v4.0

** AVD instrumentales: se refiere a preparar comidas, hacer compras de alimentos o vestimenta, usar el teléfono, manejar dinero, etc.

*** AVD de autocuidado: se refiere a poder bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en la cama.

Dosis en pacientes con deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deberían ser tratados con la dosis recomendada de GYSATY®. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con GYSATY® en una dosis reducida de 0,7 mg/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 7).

Tabla 7: Modificación recomendada de la dosis inicial para GYSATY® en pacientes con deterioro hepático

	Nivel de Bilirrubina	Nivel de GOT (AST)	Modificación de la Dosis Inicial
Leve	≤1,0 x LSN	>LSN	Ninguna
	> 1,0 x – 1,5 x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	> 1,5 x – 3 x LSN	Cualquiera	Reducir GYSATY® 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 tolerancia del paciente.
Severo	> 3 x LSN	Cualquiera	

Abreviaturas: GOT = glutamato – oxalacetato transaminasa;

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

Precauciones para la administración

La cantidad de droga contenida en un vial (3,5 mg) puede exceder la dosis habitual requerida. Se debe tener precaución al calcular la dosis para evitar la sobredosis (*Ver reconstitución/ preparación para Administración intravenosa y Subcutánea*)

Cuando se administra en forma subcutánea, los lugares para la aplicación de la inyección (muslo o abdomen) se deben rotar. Se deben administrar las nuevas inyecciones al menos a 2,5 cm del sitio anterior y nunca en áreas donde el lugar tenga sensibilidad, moretones, eritemas o induraciones.

Si ocurren reacciones locales en el lugar de la inyección después de la administración de GYSATY® en forma subcutánea, se puede administrar una solución de GYSATY® menos concentrada (1 mg/mL en lugar de 2,5 mg/mL) en forma subcutánea (*Ver reconstitución/ preparación para Administración intravenosa y subcutánea* y seguir las instrucciones de reconstitución para 1 mg/ml). De manera alternativa, se debe considerar la vía intravenosa de administración (*Ver reconstitución/ preparación para administración intravenosa y subcutánea*).

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

156



se asoció con daños del tejido. En un ensayo clínico de Bortezomib subcutáneo, se informó una reacción local en el 6% de los pacientes como un evento adverso, mayormente enrojecimiento.

Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental de Bortezomib.

GYSATY® (Bortezomib) es sólo para uso IV y subcutáneo. NO ADMINISTRAR GYSATY® INTRATECAL

Reconstitución/ Preparación para su administración intravenosa y subcutánea

Deben utilizarse técnicas de asepsia apropiadas. Se debe reconstituir sólo con cloruro de sodio al 0,9%, USP. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

Se usan diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9% para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración. La concentración reconstituida de Bortezomib para la administración subcutánea (2,5 mg/mL) es mayor que la concentración reconstituida de Bortezomib para administración intravenosa (1 mg/mL). **Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precauciones cuando se calcula el volumen a ser administrado.** (ver Precauciones de administración).

Para cada vial de uso único de 3,5 mg de Bortezomib reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9% en base a la vía de administración. (Tabla 8)

Tabla 8: Volúmenes de reconstitución y concentración final para la administración intravenosa y subcutánea			
Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (cloruro de sodio al 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

Después de determinar el área de superficie corporal del paciente (ASC) en metros cuadrados, usar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (mL) de GYSATY® reconstituido a ser administrado:

- **Administración Intravenosa [concentración de 1 mg/mL]**

$$\frac{\text{dosis de GYSATY}^{\circ} (\text{mg}/\text{m}^2) \times \text{ASC del paciente} (\text{m}^2)}{1 \text{ mg/mL}} = \text{Volumen total de GYSATY}^{\circ} (\text{mL}) \text{ a ser administrado}$$

- **Administración Subcutánea [concentración de 2,5 mg/mL]**

$$\frac{\text{dosis de GYSATY}^{\circ} (\text{mg}/\text{m}^2) \times \text{ASC del paciente} (\text{m}^2)}{2,5 \text{ mg/mL}} = \text{Volumen total de GYSATY}^{\circ} (\text{mL}) \text{ a ser administrado}$$

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

MCA

Terapia combinada

Dosis en Mieloma Múltiple sin tratamiento previo

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

Tabla 9: Régimen de Dosis Recomendado para GYSATY® cuando se usa en combinación con melfalán y prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente

GYSATY® (Bortezomib) 2 veces por semana (ciclos 1-4)												
Semana	1			2		3	4		5		6	
GYSATY® (1.3 mg/m ²)	Día 1	---	---	Día 4	Día 8	Día 11	periodo de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	periodo de descanso
melfalán (9mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	---	---	periodo de descanso	---	---	---	---	periodo de descanso
prednisona (60 mg/m ²)	1	2	3	4	---	---	descanso	---	---	---	---	descanso
GYSATY® (Bortezomib) una vez por semana (ciclos 5-9)												
Semana	1			2	3	4	5	6				
GYSATY® (1.3 mg/m ²)	Día 1	---	---	---	Día 8	periodo de descanso	Día 22	Día 29	periodo de descanso			
melfalán (9mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	---	periodo de descanso	---	---	periodo de descanso			
prednisona (60 mg/m ²)	1	2	3	4	---	descanso	---	---	descanso			

Recomendaciones para el manejo de dosis para la terapia combinada

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

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia con GYSATY® en combinación con melfalán y prednisona:

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

Tabla 10 - Modificaciones de la dosis durante ciclos de terapia combinada con GYSATY®, melfalán y prednisona

Toxicidad	Modificación o retraso de la posología
-----------	----------------------------------------

<p>Toxicidad hematológica durante un ciclo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo 	<p>Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 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 GYSATY® (distinto al Día 1) 	<p>La dosis de GYSATY® se debe interrumpir</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Si se demoran varias dosis de GYSATY® en un ciclo (≥ 3 dosis durante una administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante una administración semanal) 	<p>La dosis de GYSATY® se debe reducir en un nivel de 1 dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$)</p>
<p>Toxicidades no hematológicas Grado > 3</p>	<p>La terapia con GYSATY® se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, GYSATY® se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para el dolor neuropático relacionado con GYSATY® y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar GYSATY® como se describe en la Tabla 6.</p>

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

Para modificación de la dosis en caso de neuropatía periférica ver Tabla 6.

CONTRAINDICACIONES

GYSATY® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Bortezomib, boro o manitol. Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

ADVERTENCIAS

GYSATY® deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas. Se deben controlar los recuentos de sangre completos (CBC) con frecuencia durante el tratamiento con GYSATY®.

Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental de Bortezomib. GYSATY® es sólo para uso IV y Subcutáneo. NO ADMINISTRAR GYSATY® INTRATECAL.

Embarazo

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

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



Las conejas preñadas a las que se administró una dosis de 0,05 mg/kg (0,6 mg/ m²) de Bortezomib durante la organogénesis experimentaron una significativa pérdida postimplantación y una disminución en la cantidad de fetos vivos. Los fetos vivos de estas camadas también exhibieron significativa disminución en el peso fetal. La dosis es alrededor de 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/ m² sobre la base del área de superficie corporal.

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

PRECAUCIONES

En general, el perfil de seguridad de los pacientes tratados con Bortezomib en monoterapia fue similar al observado en pacientes tratados con Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona.

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 (incluyendo \geq Grado 3) 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 el ensayo de mieloma múltiple recidivante Fase 3 que compara Bortezomib subcutáneo versus intravenoso la incidencia de eventos de neuropatía periférica Grado ≥ 2 fue del 24% para subcutáneo y del 41% para intravenoso. La neuropatía periférica Grado ≥ 3 ocurrió en el 6% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% en el grupo de tratamiento intravenoso. Se puede considerar comenzar con GYSATY® en forma subcutánea en los pacientes con neuropatía periférica preexistente o con un elevado riesgo de padecerla.

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**). Luego de los ajustes de la dosis, la mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica \geq Grado 2 en el estudio de mieloma múltiple fase 3. La mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 73% de los pacientes que discontinuaron debido a neuropatía Grado 2 o que tuvieron neuropatía periférica \geq Grado 3 en estudios de mieloma múltiple fase 2 (**ver REACCIONES ADVERSAS**). El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

Hipotensión

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

Trastornos Cardíacos



1561

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

Desórdenes pulmonares

Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa 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. Una proporción más alta de estos eventos han sido reportados en Japón. En el caso de síntomas nuevos o que se agraven los existentes, un diagnóstico precoz debería ser realizado y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente.

En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2g/m² por día) a través de la infusión continua con daunorubicina y Bortezomib para el tratamiento a la leucemia mieloide aguda recidivante murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia. Por esto este específico régimen de administración concomitante con altas dosis de citarabina (2g/m² por día) a través de la infusión continua de 24 horas no es recomendado.

Ha habido informes de hipertensión pulmonar asociada con la administración de Bortezomib en ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar significativa.

En el caso de los síntomas cardiopulmonares nuevos o empeorados, se debe conducir una rápida evaluación diagnóstica integral.

Se recomienda la realización de una radiografía (Rx) de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como basal de evaluación ante potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

Análisis de laboratorio

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

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior reversible (RPLS)

Ha habido informes de RPLS en pacientes que reciben Bortezomib. El RPLS es un trastorno neurológico raro y reversible que puede presentar convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. La toma de imágenes de cerebro, preferentemente RMN (Resonancia Magnética Nuclear), se usa para confirmar el diagnóstico y debe considerarse ante la aparición de síntomas neurológicos o visuales. En pacientes que desarrollan RPLS, se debe discontinuar el uso de Bortezomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar terapia con Bortezomib en pacientes que previamente experimentan RPLS.

Eventos adversos gastrointestinales

El tratamiento con GYSATY® puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (**ver REACCIONES ADVERSAS**) y a veces se requiere el uso de antieméticos y antidiarreicos. Puede

102

ocurrir íleo. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos.

Trombocitopenia/Neutropenia

1561

Bortezomib está asociado con trombocitopenia y neutropenia. Las plaquetas se encontraron más bajas el Día 11 de cada ciclo del tratamiento con Bortezomib y por lo general se recuperaron hasta el valor basal para el próximo ciclo. El patrón cíclico de la disminución y recuperación del recuento de plaquetas se mantuvo constante durante los 8 ciclos de la dosificación de dos veces por semana y no hubo evidencia de trombocitopenia o neutropenia acumulativa. El nadir del recuento de plaquetas medio medido fue aproximadamente 40% de la admisión. La severidad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la **Tabla 11**. En el estudio fase 3 de mieloma múltiple, la incidencia de eventos hemorrágicos significativos (\geq Grado 3) fue similar tanto en el grupo tratado con Bortezomib (4 %) como en el grupo tratado con dexametasona (5%). Se deben controlar los recuentos de plaquetas antes de cada dosis de GYSATY[®]. La terapia con GYSATY[®] se debe suspender cuando el recuento de plaquetas sea $<25.000/\mu\text{L}$ y se debe reiniciar con una dosis reducida (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y REACCIONES ADVERSAS**). Ha habido informes de hemorragia intracerebral y gastrointestinal asociada con Bortezomib. Se pueden considerar las transfusiones. La incidencia de neutropenia febril fue $< 1\%$.

Tabla 11: Severidad de la trombocitopenia en relación al recuento de plaquetas previo al tratamiento en el estudio fase 3 de mieloma múltiple.

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

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

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

Síndrome de lisis tumoral

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

Eventos adversos hepáticos

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

Pacientes con deterioro hepático



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

Hallazgos de toxicidad en animales

Toxicidad cardiovascular

Estudios en monos mostraron que la administración de dosis de aproximadamente el doble la dosis clínica recomendada, produjo elevaciones del pulso cardíaco, seguido por una hipotensión progresiva profunda, bradicardia y muerte de 12-14 horas después de la dosis. La dosis de $\geq 1,2$ mg/m² indujo cambios proporcionales a la dosis en los parámetros cardíacos. El Bortezomib ha demostrado que se distribuye en la mayoría de los tejidos en el cuerpo, incluyendo el miocardio. En un estudio de toxicidad de dosis repetida en el mono, también se observó hemorragia de miocardio, inflamación, y necrosis.

Administración crónica

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

Información para Pacientes

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

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.

Embarazo/ Lactancia: Se debe advertir a las pacientes que utilicen medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo y evitar el amamantamiento durante el tratamiento con GYSATY®.

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

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

Pacientes diabéticos: Se debe aconsejar a los pacientes que controlen su glucemia con frecuencia si están usando un medicamento antidiabético oral y notifiquen a su médico de algún cambio en su nivel de azúcar en la sangre.

Neuropatía Periférica: Se debe instruir a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan neuropatía periférica o empeoramiento de la misma tal como hormigueo,

MCA



eventos gastrointestinales grado 3 ocurrieron en 18% de los pacientes; los eventos grado 4 fueron del 1%. Los eventos gastrointestinales se consideraron serios en el 11% de los pacientes. El cinco por ciento (5%) de los pacientes discontinuaron debido a un evento gastrointestinal. Se informaron náuseas más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (57%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (44%) [**ver Advertencias y Precauciones**].

Trombocitopenia

1561

Entre los estudios, la trombocitopenia asociada con Bortezomib se caracterizó por una disminución en el recuento de plaquetas, durante el periodo de dosificación (días 1 a 11) y un regreso a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la trombocitopenia se informó en el 36% de los pacientes. La trombocitopenia fue Grado 3 en el 24%, \geq Grado 4 en 5%, y seria en el 3% de los pacientes y el evento produjo la discontinuación de Bortezomib en el 2% de los pacientes [**ver Advertencias y Precauciones**]. Se informó trombocitopenia más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (38%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (21%). La incidencia de trombocitopenia \geq Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (32%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (11%). [**ver Advertencias y Precauciones**]

Neuropatía Periférica

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

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

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

Hipotensión

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

Neutropenia

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

Se informó la neutropenia como un evento serio en < 1% de los pacientes y < 1% de los pacientes discontinuaron debido a la neutropenia. La incidencia de neutropenia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (18%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (6%). La incidencia de neutropenia \geq Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (14%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (4%) [Ver **Advertencias y Precauciones**].

Condiciones asténicas (fatiga, malestar, debilidad)

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

Pirexia

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

Infección del Virus Herpes

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

Eventos adversos serios adicionales a partir de estudios clínicos:

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

Trastornos del sistema linfático y sanguíneo: Coagulación intravascular diseminada, linfopenia, leucopenia.

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

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

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

Mesa

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: escalofríos, edema, edema periférico, eritema en el sitio de la inyección, neuralgia, dolor en el sitio de la inyección, irritación, malestar general, fiebitis.

Trastornos hepatobiliares: Colestasis, hemorragia hepática, hiperbilirrubinemia, trombosis de la vena porta, hepatitis, insuficiencia hepática.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Experiencia Post-Marketing

Las siguientes reacciones adversas a la droga han sido identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización mundial con Bortezomib. Debido a que estas reacciones se informan de modo voluntario en una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la droga:

Mesa



bloqueo auriculoventricular completo, taponamiento cardíaco, colitis isquémica, encefalopatía, disautonomía, sordera bilateral, coagulación intravascular diseminada, hepatitis, pancreatitis aguda, shock séptico, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), angioedema, enfermedad pulmonar infiltrativa aguda difusa, síndrome leucoencefalopático posterior reversible, necrólisis tóxica epidérmica, dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), meningoencefalitis herpética, neuropatía óptica, ceguera y herpes oftálmico.

1561

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis GYSATY®.

En los seres humanos se han informado resultados fatales luego de la administración de más de dos veces la dosis terapéutica recomendada, que estaban asociados con la aparición aguda de la hipotensión sintomática y trombocitopenia. En el caso de una sobredosis se deben controlar los signos vitales del paciente y proporcionar atención médica de respaldo adecuada.

Los estudios en monos y perros demostraron que las dosis intravenosas de Bortezomib tan bajas como dos veces la dosis clínica recomendada sobre una base de mg/m² se asociaron con aumentos en la frecuencia cardíaca, disminución de la contractilidad, hipotensión y muerte. En los estudios realizados en perros, un aumento leve en el intervalo QT corregido se observó con dosis que produjeron la muerte. En los monos, las dosis de 3,0 mg/m² y superiores (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión que comenzó una hora después de la administración y progresó hasta la muerte a las 12 -14 horas luego de la administración de la droga.

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

Estabilidad

Los viales de GYSATY® sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase, si se conservan en el envase original al abrigo de la luz.

GYSATY® no contiene conservantes antimicrobianos. Cuando se reconstituye según indicaciones, GYSATY® se debe conservar a 25°C. GYSATY ya reconstituido deberá administrarse dentro de las ocho horas de su preparación. El material reconstituido puede conservarse en el vial original y/o la jeringa, previo a la administración. El producto puede almacenarse por hasta ocho horas en una jeringa, sin embargo, el período de conservación total del material reconstituido no debe exceder las ocho horas cuando se expone a luz artificial.

PRESENTACIÓN.

GYSATY® (Bortezomib 3,5mg) polvo liofilizado para inyectable se presenta en viales de 10 mL acondicionados, acompañado de un vial de conteniendo 3,5 mL de solución de cloruro de sodio 0,9% como solvente para reconstituir.

Cada estuche contiene: 1 frasco ampolla de polvo liofilizado + 1 frasco ampolla conteniendo 3,5 mL solvente de reconstitución.

ALMACENAMIENTO

MSA



Los viales sin abrir pueden conservarse a una temperatura ambiente controlada de 25°C. Desviaciones permitidas desde los 15° a los 30°C. Mantener en su envase original al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

1561

Ante cualquier inconveniente con el producto, 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 al 0800-333-1234.

Elaborado en: Nazarre 3446. Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Especialidad medicinal autorizada por el ministerio de Salud.

Certificado N° 57.464

Laboratorio DOSA S.A.

Girardot 1369 – (C1427AKC) Buenos Aires

Director Técnico: María Cecilia Terzo

MOT