

BUENOS AIRES, 16 DE FEBRERO DE 2017.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000305-13-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1655

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ROMAT

DISPOSICIÓN N° 1655

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial NINIB y nombre/s genérico/s BORTEZOMIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION02.PDF - 04/05/2016 08:41:46, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 04/05/2016 08:41:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 04/05/2016 08:41:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 04/05/2016 08:41:46 .

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

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 1655

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

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION03.PDF - 28/06/2016 14:54:40 aprobado.

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000305



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

INFORMACION PARA EL PACIENTE

NINIB

BORTEZOMIB 3.5 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Vía intravenosa - Vía subcutánea

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Léa todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento y cada vez que obtiene una nueva prescripción, ya que puede haber nueva información.

Consérvelo, dado que puede necesitar volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o ha tenido cualquier efecto adverso no mencionado, informe a su médico.

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg

Excipientes:

Manitol 35 mg

Este medicamento debe ser usado bajo la supervisión de un profesional médico.

Por favor, consulte con su médico ante la posibilidad de que alguno de los siguientes efectos colaterales (efectos no deseados que pueden aparecer luego de recibir una dosis del medicamento) pueda afectarlo.

¿Para qué se utiliza Bortezomib?

El Bortezomib es usado para tratar a las personas con mieloma múltiple (un tipo de cáncer de la médula ósea (substancia que se encuentra dentro de los huesos) que han sido tratadas con por lo menos otro medicamento previamente.

Pertenece a una clase de medicamentos llamados agentes antineoplásicos (medicamentos que se usan para el tratamiento del cáncer).

El Bortezomib también se utiliza para el Linfoma de células del manto, es una forma rara del linfoma maligno de tipo no Hodgkin que afecta a los linfocitos B en una región de los ganglios linfáticos llamada "zona del manto" de ahí el origen de su nombre. El linfoma es un tipo de cáncer de la sangre.

¿Cómo se administra bortezomib?

•En forma de inyección intravenosa (en la vena) o por vía subcutánea (debajo de la piel).
Bortezomib no debe suministrarse por otra vía distinta a las mencionadas.

•La cantidad de Bortezomib que recibirá depende de muchos factores, como su altura y peso, el estado general de su salud y del tipo de cáncer o enfermedad que padece. Su médico determinará la dosis exacta para usted y las fechas para la administración del fármaco.

Precauciones que deben tenerse cuando se sigue un tratamiento con Bortezomib:

•Antes de comenzar el tratamiento con Bortezomib, asegúrese de informar a su médico acerca de los demás medicamentos que toma (incluso los medicamentos recetados, los medicamentos de venta sin receta médica, las vitaminas, los remedios a base de hierbas, etc.). No tome aspirinas ni productos que contengan aspirina a menos que su médico se lo permita específicamente.

•No se aplique ningún tipo de inmunización o vacunas sin la aprobación de su médico mientras reciba tratamiento con Bortezomib.

•Si está embarazada o cree que puede estarlo, comuníquelo a su médico antes de comenzar el tratamiento; Bortezomib es un fármaco clasificado en la categoría D (esto significa que si usted está embarazada puede significar un riesgo para el bebé). Las mujeres embarazadas o que quedan embarazadas durante el tratamiento deben ser informadas acerca del posible riesgo para el bebé.

•Tanto para hombres como para mujeres: Evite dejar embarazada a su pareja y en caso de ser mujer evite quedar embarazada mientras reciba bortezomib. Se recomiendan los métodos anticonceptivos de barrera, como los preservativos. Consulte a su médico cuándo podrá dejar embarazada a su pareja o quedar embarazada sin riesgos para el bebé después del tratamiento.

•No amamante mientras esté en tratamiento con bortezomib, el medicamento puede estar presente en la leche materna y ser perjudicial para el bebé.

Conducción y uso de máquinas

Ninib puede causar cansancio, mareos, desmayos o visión borrosa. No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si usted experimenta estos efectos secundarios del medicamento; incluso si usted no los presenta, se aconseja no hacerlo.

Embarazo/ lactancia.

Las mujeres en periodo fértil (posibilidad de quedar embarazadas) deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib

Se deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo y evitar el amamantamiento durante el tratamiento con Bortezomib.

Deshidratación Hipotensión.

Después del uso de la terapia con Bortezomib, se puede experimentar vómitos y/o diarrea (materia fecal líquida).

Debe beber abundante cantidad de líquido. Si se presentan estos síntomas, consulte con su médico de forma inmediata sobre cómo manejar o controlar los mismos.

Si experimenta síntomas de mareos o desmayos, consulte también con su médico. Busque atención médica de inmediato si experimenta periodos de desmayos.

Uso de Ninib con otros medicamentos:

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar otros medicamentos, en particular, informe a su médico si está usando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:

- ketoconazol, para tratar infecciones por hongos
- ritonavir, para tratar la infección por el VIH
- rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias y la tuberculosis.
- carbamazepina, fenitoína o fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), utilizada para la depresión u otras situaciones.

- hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes.

Comuníquese con su médico en un plazo no mayor de 24 horas si observa alguno de los síntomas.

Náuseas (ganas de vomitar si interfieren con la capacidad de comer y no ceden con la medicación recetada).

Vómitos (más de 4 ó 5 episodios en un período de 24 horas).

Diarrea (materia fecal líquida) (de 4 a 6 episodios en un período de 24 horas).

Estreñimiento (imposibilidad de liberar materia fecal) que no se alivia con el uso de laxantes

Hemorragias (sangrado) o hematomas inusuales (moretones que no se producen después de que haya recibido un golpe).

Heces negras o alquitranadas (materia fecal negra), o presencia de sangre en las heces.

Sangre en la orina.

Fatiga extrema (imposibilidad de realizar las actividades de cuidado personal que comúnmente realiza).

Síntomas nuevos o empeoramiento de los ya existentes de la neuropatía periférica (dolores o sensaciones raras como ardor o cosquillas en el cuerpo)

Hinchazón, enrojecimiento y/o dolor sólo en una pierna o en un brazo.

Inflamación de los pies o talones. Pérdida repentina de peso (bajar de peso rápidamente sin una dieta).

Signos de infección tales como enrojecimiento (zonas que se ponen coloradas) o inflamación (hinchazón), dolor al tragar, tos con expectoración (moco de color amarillento a verde) o micción dolorosa (orinar con dolor).

Si no puede comer o beber durante 24 horas o muestra signos de deshidratación (falta de agua en el cuerpo) como pueden ser : cansancio, sed, sequedad bucal(sentir la boca seca), orina oscura o mareos.

Bortezomib puede estar asociado con fatiga (cansancio), mareos, síncope (desmayo), hipotensión ortostática/ postural (sensación de desmayarse al levantarse de una silla o la cama/o estando parado), diplopía (ver doble) o bien visión borrosa. Por favor, tener cuidado al operar maquinarias, incluyendo los automóviles después del uso de Bortezomib.

Produce reacciones de fotosensibilidad (reacciones a la exposición de la luz solar o métodos como lámparas o camas solares). El paciente evitará exponerse a la luz solar (aun estando nublado) o a lámparas de rayos

UVA(rayos ultravioleta con métodos como lámparas o camas solares).

Consejos prácticos sobre el cuidado personal cuando se recibe tratamiento con Ninib:

- Puede experimentar somnolencia (sensación de sueño) o mareos; evite conducir o realizar tareas que requieran estar alerta (bien despierto) hasta que conozca cuál es su respuesta al fármaco.
- Beba diariamente un mínimo de 1,5 a 3 litros de líquido, a menos que se le indique lo contrario.
- Bajo el tratamiento con Bortezomib usted puede correr mayor riesgo de sufrir una infección, de manera que debe mantener informado a su médico de inmediato si experimenta fiebre (aumento de la temperatura corporal mayor a 37° centígrados) u otros signos de infección.
- Evite los deportes de contacto (golpes) y las actividades que puedan provocar lesiones en su cuerpo.
- Para reducir las náuseas tome medicamentos antieméticos (que evitan las náuseas y vómitos) de acuerdo con las instrucciones de su médico y coma con frecuencia porciones pequeñas de alimentos.
- Por lo general, se debe reducir al mínimo o evitar por completo el consumo de bebidas alcohólicas. Debe hablar sobre este tema con su médico.
- Descanse mucho.
- Mantenga una buena nutrición (coma alimentos sanos y naturales).
- Si experimenta síntomas o efectos secundarios, asegúrese de hablar de ellos con su médico, pues el médico puede recetarle medicamentos y/u ofrecerle otros consejos que sean eficaces para controlar este tipo de problemas.
- Prevenga la constipación. Su médico puede recetarle un ablandador de la materia fecal (enema) para ayudarlo a prevenir el estreñimiento que pueda causarle este medicamento.

- Siga el régimen con medicamentos contra la diarrea que le recete su médico
- El Paracetamol o el Ibuprofeno, analgésicos utilizados comúnmente, pueden ayudar a aliviar las molestias causadas por la fiebre, los dolores de cabeza y los dolores generalizados. Sin embargo, asegúrese de consultar a su médico antes de tomar alguno de estos fármacos

¿Cuáles son los efectos adversos de Ninib?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos (no deseados), aunque no todas las personas los sufran.

Algunos de estos efectos pueden ser graves.

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

- calambres musculares, debilidad muscular
- confusión (no saber a dónde estoy o quien soy), pérdida o alteraciones de la visión, ceguera. Convulsiones (temblores con pérdida del conocimiento), dolores de cabeza
- dificultad para respirar, hinchazón de los pies o alteraciones del ritmo cardíaco (que se pueden manifestar como cansancio, sentir que el corazón late más fuerte, menor cantidad de latidos por minuto (60) o mayor cantidad de latidos por minuto (más de 100) , presión arterial alta, cansancio, desmayos y dificultad respiratoria u opresión en el pecho.

El tratamiento con Ninib puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Bortezomib para su control.

Puede experimentar una reducción en el número de:

- plaquetas (células que evitan el sangrado), que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moretones), o de hemorragia (sangrado sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de intestino, estómago, boca y encía o hemorragia en el cerebro o hemorragia del hígado).
- glóbulos rojos, que puede causar anemia (baja de los glóbulos rojos), con sensación de cansancio y palidez.
- glóbulos blancos, que le puede hacer ser más propenso a infecciones o síntomas parecidos a los de la gripe.

¿Como conservar Ninib?

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C, protegido de la luz solar o luz que aumente la temperatura a la que se indica debe ser conservado.

Los viales (envases) de NINIB (Bortezomib) sin abrir se encuentran en buen estado para su uso hasta la fecha indicada en el envase (hasta la fecha de vencimiento), si se conservan en el envase original, y sin exponerlos a la luz solar o luz que aumente la temperatura a la que se indica debe ser conservado..

Si tomo mayor dosis de la que debiera recibir:

No hay un antídoto (substancia que ayuda a contrarrestar los efectos) específico conocido para la sobredosis con Bortezomib.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 658-7777

Hospital Fernández (011)4801-7767/ 808-2655

Presentación: estuche con 1 frasco ampolla.

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE
LOS NIÑOS**

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO

DE SALUD

CERTIFICADO N°:.....

Dirección Técnica: GABRIEL SAEZ- Farmacéutico

Elaboración:

Laboratorio: **MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.A**

Ruta Panamericana km 36.5 – Garin Pcia de Buenos Aires (B1619IEA) Tel: 0327-45-2629

www.microsules.com.ar

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Fecha última revisión...../...../.....



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.A.
DERMICHIS.COM IND. INMB.
MICRORECHAPHANA S.A. de S.C.I.A.
PO 51000723-5

PROYECTO DE PROSPECTO

NINIB

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Vía intravenosa / Vía subcutánea

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg

Excipiente:

Mánitol 35.0 mg

ACCION TERAPEUTICA

Código ATC: L01XX32

Agente Antineoplásico.

INDICACIONES

NINIB (Bortezomib) se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

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

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

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

FARMACODINAMIA

Después de la administración dos veces por semana de dosis de Bortezomib de 1 mg / m² y 1,3 mg/m² (n= 12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (respecto al valor basal) en la sangre entera se observó 5 minutos luego de la administración del fármaco. La inhibición máxima comparable de la

actividad del proteasoma 20S se evidencio entre dosis de 1 y 1,3 mg / m.

La inhibición máxima varió de 70% a 84% y del 73% al 83% para el régimen de dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

FARMACOCINETICA

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 mg/m² y una dosis de 1,3 mg/m² a 24 pacientes con Mieloma múltiple (12 para cada nivel de dosis), la media de las concentraciones plasmáticas máximas luego de la primera dosis de Bortezomib (Día 1) fueron 57 y 112 ng / ml, respectivamente.

En dosis siguientes, cuando se administró 2 veces por semana, la media de las concentraciones de plasmáticas máximas observadas oscilaron de 67 hasta 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.

El promedio de la semivida de eliminación (t_{1/2}) de Bortezomib en dosis múltiples osciló entre 40-193 horas luego de la dosis de 1 mg/m² y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1.3 mg/m². Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. El clearance corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 L/hora para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente y variaron de 15 a 32 L/hora y 18 a 32 L/hora después de las dosis siguientes para las dosis de 1,0 mg/m² y 1.3 mg/m², respectivamente.

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² en pacientes con mieloma múltiple (n = 14 en el grupo de tratamiento intravenoso, n = 17 en el grupo de tratamiento subcutáneo), la exposición sistémica total tras la administración de dosis repetidas (AUC_{last}) fue equivalente para la administración intravenosa y subcutánea. La C_{max} luego de la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue más baja que la intravenosa (223 ng/ml). La relación media geométrica del AUC_{last} fue de 0,99 y los intervalos de confianza del 90% estuvieron comprendidos entre 80,18% - 122,80%.

Distribución

El volumen medio de distribución (V_d) de Bortezomib varió desde aproximadamente 498 hasta 1.884 L/m² después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis múltiple de 1.0 mg/m² ó 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos.

En el intervalo de concentración del Bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo /mililitro, la unión a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 83% por sobre el rango de concentración de 100 a 1000 ng/ml.

Metabolismo

Ensayos in vitro con microsomas de hígado humano e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano, indican que Bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450. 3A4, 2C19, y 1A2. La vía metabólica principal es la deboronación para formar dos metabolitos deboronados que posteriormente sufren hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos deboronados de bortezomib son inactivos como inhibidores del proteosoma 26S. Los datos plasmáticos agrupados de 8 pacientes a los 10 y 30 minutos después de la dosis indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con el fármaco original.

Eliminación

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

Poblaciones especiales

Edad

El análisis de los datos después de la primera dosis del Ciclo 1 (día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que recibieron dosis intravenosas de 1 mg / m² y 1,3 mg / m² mostraron que tanto la AUC dosis-normalizada y C_{max} tienden a ser menores en los pacientes más jóvenes. Los pacientes menores a 65 años de edad (n = 26) tuvieron medias de AUC dosis-normalizadas y C_{max} alrededor del 25% menores que aquellos mayores o iguales a 65 años de edad (n = 13).

Sexo

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

Grupos étnicos

El efecto de la etnia no pudo ser evaluado ya que la mayoría de los pacientes eran caucásicos.

insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de bortezomib se evaluó en 60 pacientes con cáncer en dosis de Bortezomib que fueron de 0,5 a 1,3 mg / m². En comparación con los pacientes con función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no alteró el AUC dosis-normalizada de Bortezomib AUC.

Sin embargo, los valores medios de AUC dosis-normalizada se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Una dosis inicial más baja se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, quienes deben ser estrechamente monitorizados

Insuficiencia renal:

En un estudio farmacocinético realizado en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal que fueron clasificados de acuerdo a sus valores de clearance de creatinina (CrCl dentro de los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥ 60 ml / min / 1,73 m², N = 12), leve (clearance de creatinina = 40-59 ml / min / 1,73 m², N = 10), moderada (el caían ce 20-39 ml / min / 1,73 m², N = 9), y grave (clearance < 20 ml / min / 1,73 m², N = 3). También se incluyó un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también (N = 8). A los pacientes se les administraron

dosis intravenosas de 0.7 a 1,3 mg / m² de Bortezomib dos veces por semana. La exposición de bortezomib (AUC dosis-normal izada y C_{máx}) fue comparable entre todos los grupos

Pediatría:

No existen datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos

Citocromo P450

Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 en los microsomas de hígado humano, con valores de IC₅₀ de > 30 μ M (> 15 μ g / ml).

Bortezomib puede inhibir la actividad del 2C19 (IC₅₀ - 18 m. 6.9 g / ml) y aumentar la exposición a los fármacos que son sustratos para de enzima.

Bortezomib no indujo las actividades del citocromo P450 3A4 y 1A2 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

General:

Dosis recomendada:

La dosis recomendada de Bortezomib es 1,3 mg/m². Bortezomib puede ser administrado por vía intravenosa en una concentración de 1mg/ml. o por vía subcutánea a una concentración de 2.5mg/ml. Bortezomib no debe suministrarse por otra vía distinta a 1j* anteriores. Uso por vía intratecal es fatal.

Debido a que cada vía de administración conlleva una concentración distinta del producto reconstituido, se deberá prestar especial cuidado cuando se calcula el volumen a aplicar.

Cuando se administra por vía intravenosa, se realiza mediante una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos

Dosis en mieloma múltiple no tratado previamente

Bortezomib se administra en combinación con los fármacos orales Melfalán y Meprednisona durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 1. En Ciclos 1 -4, Bortezomib se administra dos veces por semana (días 1,4, 8, 11, 22, 29 y 32). En los Ciclos 5-9, Bortezomib se administra una vez por semana (días 1,8,22 y 29).

Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de NINIB.

Tabla 1 Dosis en mieloma múltiple no tratado previamente

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

Bortezomib una vez por semana (Ciclos 5-9)											
Semana	1				2	3	4	5	6		
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	Día 1	--	--	--	Día 8	período de descanso	Día 22	Día 29	período de descanso		
m (9 mg/m ²) p (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	período de descanso	--	--	período de descanso		

Bortezomib = NINIB; m = melfalán, p=prednisona

Modificación de la Dosis en terapia combinada con Melfalán y Prednisona

Antes del inicio de cualquier ciclo de la terapia con Bortezomib combinado con Melfalán y Prednisona

- El recuento de plaquetas deberá ser $>70 \times 10^9 / L$ y el conteo total de neutrófilos deberá ser $\geq 1.0 \times 10^9 / L$
- Toxicidades no hematológicas deberán haberse resuelto a Grado 1 o a nivel basal.

Tabla 2: Modificaciones de dosis durante ciclos combinados de Bortezomib con Melfalán y Prednisona

Toxicidad	Modificación de dosis o retraso
Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se existe Neutropenia grado 4 o trombocitopenia, o se observa trombocitopenia con sangrado durante el ciclo previo	Considerar una reducción de la dosis de Melfalan en un 25% en el ciclo siguiente.
Si el recuento de plaquetas no se encuentra por encima del $30 \times 10^9/L$, o el Recuento absoluto de Neutrófilos (ANC) no se encuentra por encima del $0.75 \times 10^9/L$, en un día de administración de NINIB (distinto al día 1)	Demorar la dosis de Bortezomib
Si se retrasan varias dosis de NINIB en ciclos consecutivos, debido a su toxicidad	Reducir la dosis de Bortezomib se debe reducir en 1 nivel de dosis (De 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2)
Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3	La dosis de Bortezomib se debe reducir en un nivel de dosis (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2) La terapia con Bortezomib se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, Bortezomib se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar Bortezomib como se describe en la Tabla 1.

Dosis en Linfoma de células del Manto ni) tratado previamente

•Bortezomib ($1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$) se administra por vía intravenosa en combinación con Rituximab intravenoso, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona oral en 6 ciclos de 3 semanas-tratamiento de los ciclos de tratamiento de seis semanas-3 como se muestra en la tabla 3 Bortezomib se administra en primer Jugar seguido por Rituximab.

Bortezomib se administra dos veces por semana durante dos semanas (días 1, 4, 8, y 11), seguido de un período de descanso de 10 días en los días 12-21. Para los pacientes cuya respuesta se evidencia por primera vez en el 6to ciclo, se recomiendan dos ciclos adicionales.

Al menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas NINIB

Tabla 3: Dosis en Linfoma de células del Manto no tratado previamente

**Bortezomib 2 veces por semana
(6 ciclos de 3 semanas)**

Semana	1				2		3	
NINIB (1.3 mg/m ²)	Día 1	-	-	Día 4	-	Día 8	Día 11	Periodo Descanso
Rituximab (375 mg/m ²) Ciclofosfamida (750 mg/m ²) Doxorrubicina (50 mg/m ²)	Día 1	-	-			-	-	Periodo Descanso
Prednisona (100 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	-	-	Periodo Descanso

Esquema de modificación de dosis en terapia combinada con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona

Antes del inicio del primer día de cada ciclo (excepto Ciclo I)

- El recuento de plaquetas deberá ser al menos $100 \times 10^9/L$ y el recuento absoluto de neutrófilos deberá ser igual o mayor a 1500 neutrófilos.
- La Hemoglobina deberá ser al menos 8 g/dL (al menos 4.96 mmol/L)
- Toxicidades no hematológicas deberán haberse resuelto a Grado 1 o a nivel basal. Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se inicia cualquier toxicidad hematológica grado 3 o toxicidades no hematológicas, excluyendo neuropatías.

Tabla 4: Modificación de dosis en los días 4,8 y 11, durante ciclos de combinación de NINIB con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y terapia con Prednisona

Toxicidad	Retraso o modificación de la dosis
Toxicidad hematológica	
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia Grado 3 o mayor, o recuento de plaquetas $\leq 25 \times 10^9/L$. 	<p>Retener la terapia con Bortezomib por hasta 2 semanas, hasta que el paciente tenga un ANC igual o por encima de $0.75 \times 10^9/L$ y un recuento de plaquetas por encima de $25 \times 10^9/L$.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si, luego que Bortezomib fuera retrasado, no se remedia la toxicidad, discontinuar Bortezomib. • Si la toxicidad se resuelve en forma que el paciente tenga un ANC igual o por encima de $0.75 \times 10^9/L$ y un recuento de plaquetas por encima de $25 \times 10^9/L$, la dosis de BOZOB deberá reducir en un nivel (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2).
Toxicidad Grado 3 o mayor, o toxicidades no hematológicas	<p>Demorar la terapia con Bortezomib hasta que los síntomas de la toxicidad hayan disminuido a grado 2 o mejor. Luego, Bortezomib deberá ser reiniciado con una reducción del nivel de dosis (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2, o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2).</p> <p>Para dolor neuropático asociado con Bortezomib o neuropatía periférica, ver esquema de dosis en tabla.</p>

Dosis y modificaciones de la dosis para el mieloma múltiple en recaída y recaída de células del manto

Bortezomib (1.3 mg/m^2) se administra dos veces por semana durante 2 semanas (Días 1,4,8 y 11) seguidos por un período de descanso de 10 días (día 12 a 21). Para terapia extensa de más de 8 ciclos. Bortezomib deberá ser administrado bajo el esquema estándar o, para recaídas en mieloma múltiple, en un esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (Días 1,8, 15, 22), seguidas de un período de descanso de 13 días (Días 23 a 35). Deberán pasar al menos 72hs entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Los pacientes con mieloma múltiple que han respondido previamente al tratamiento con Bortezomib (ya sea solo o en combinación) y que hayan recaído al menos al 6to mes de la terapia con Bortezomib previa, deberán comenzar con Bortezomib a la última dosis tolerada. Para los pacientes retratados se deberá administrar Bortezomib 2 veces por semana (1,4, 8y 11) cada 3

semanas durante no más de 8 ciclos. Deberán pasar al menos 72hs entre dosis consecutivas de Bortezomib.

Bortezomib puede ser administrado tanto solo o en combinación con Dexametasona.

Se deberá demorar la terapia con Bortezomib al inicio de cualquier toxicidad no hematológica grado 3 o hematológica grado 4, excluyendo neuropatías. Una vez que los síntomas de toxicidad se han resuelto, la terapia con Bortezomib podrá ser reiniciada con una reducción de dosis del 25%.

Dosis para el tratamiento de mieloma múltiple progresivo (para pacientes que han recibido al menos una terapia previa).

Terapia combinada con doxorubicina Uposonialpegitada

Ninib puede ser administrado vía intravenosa o subcutánea en la dosis recomendada de 1.3mg/m² superficie corporal dos veces por semana durante 2 semanas los días 1,4, 8 y 11 en un ciclo de 21 días de tratamiento. Estos periodos de 3 semanas se consideran un ciclo de tratamiento.

Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de Ninib. La doxorubicina liposomal pegilada se administra en una concentración de 30mg/m² el 4to día del ciclo del tratamiento con Ninib en forma de una infusión intravenosa de 1 hora luego de la inyección de Ninib.

Se pueden administrar hasta 8 ciclos de esta terapia combinada siempre y cuando los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento.

Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar el tratamiento por al menos 2 ciclos luego de la primera evidencia de respuesta completa, aun si esto requiere extender el tratamiento por más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continuaron disminuyendo luego de 8 ciclos pueden continuar hasta tanto el tratamiento sea tolerado y continúen respondiendo.

Dosis en terapia combinada con dexametasona

Ninib puede ser administrado vía intravenosa o subcutánea en la dosis recomendada de 1.3mg/m² superficie corporal dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de 21 días de tratamiento. Estos periodos de 3 semanas se consideran un ciclo de tratamiento.

Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de Ninib.

Dexametasona se administra por vía oral en una dosis de 20 mg los días 1,2,4,5, 8,9,11 y 12 del ciclo de tratamiento de Ninib.

Los pacientes que alcanzan una respuesta o presentan enfermedad estable luego de 4 ciclos de esta terapia combinada pueden continuar recibiendo dicha combinación por un máximo de 4 ciclos.

Modificación de dosis en neuropatía periférica

Se deberá considerar iniciar Bortezomib en forma subcutánea para pacientes con preexistencia o alto riesgo de neuropatía periférica. Los pacientes con neuropatía preexistente severa deberán iniciar el tratamiento con Bortezomib solo luego de una evaluación riesgo- beneficio.

Los pacientes que experimenten nueva o empeoramiento de la neuropatía periférica durante el tratamiento con Bortezomib pueden requerir una disminución de la dosis o un esquema menos intensivo.

Las modificaciones de esquema y dosis para los pacientes que presenten neuropatías asociadas con Bortezomib se detallan en la tabla 5

Tabla 5

Modificación de la Dosis Recomendada para una Neuropatía Motora o Sensorial 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 (parestias y/o pérdida de reflejos) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (interfiere con las funciones pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir NINIB a 1,0 mg/m ²
Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria)	Suspender la terapia con NINIB 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 (Neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que tiene riesgo de vida o conduce a la parálisis)	Discontinuar NINIB

Dosis en pacientes con insuficiencia hepática:

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deben ser tratados con Bortezomib en la dosis recomendada.

Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y severa deberán iniciar el tratamiento con una dosis reducida de 0,7mg/m² por cada inyección durante el 1er ciclo, seguido de un escalado

de dosis a 1.0 mg/m² o se deberá considerar una reducción a 0.5 mg/m² basado en la tolerancia que presente el paciente.

Tabla 6: Dosis de inicio modificada en pacientes con insuficiencia hepática

	Nivel de Bilirrubina	Niveles SGOT (AST)	Modificación de la dosis inicial
Leve	Menor o igual que 1.0X ULN	Más que ULN	Ninguna
	Mayor que 1.0 - 1.5x ULN	Cualquier	Ninguna
Moderada	Mayor que 1.5 - 3 x ULN	Cualquier	0.7 mg/m ² por cada inyección durante el 1er ciclo, seguido de un aumento de dosis a 1.0mg/m ² o una reducción a 0.5 mg/m ² basado en la tolerancia que presente el paciente.
Severa	Mayor que 3 x ULN	Cualquier	

ULN: límite superior del rango normal

AST: aspartato amino transferasa

SGOT: glutámico oxalacético transaminasa sérica

Posología para pacientes con mieloma múltiple tratados- decibles para trasplante células madre hematopoyéticas (terapia de inducción)

Terapia combinada con dexametasona

Ninib puede ser administrado via intravenosa o subcutánea en la dosis recomendada de 1.3mg/m² superficie corporal dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11 en un ciclo de 21 días de tratamiento. Estos periodos de 3 semanas se consideran un ciclo de tratamiento. Deberán transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de Ninib.

La dexametasona se administra por vía oral en una dosis de 40 mg en los días 1, 2, 3, 4, 8, 9,10 y 11 del ciclo de tratamiento.

Precauciones para la administración

Bortezomib 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 protectora fin de evitar el contacto con la piel.

Cuando se administre en forma subcutánea, los sitios para cada inyección deberán rotar. Las nuevas aplicaciones deberán ser dadas a una distancia de al menos 25 mm del sitio anterior de aplicación. Nunca se deberá aplicar sobre una área frágil, con hematoma, eritematosa o endurecida.

Si se produce alguna reacción en el sitio de inyección luego de la administración subcutánea de Bortezomib, puede administrarse una solución menos concentrada 1mg/ml en lugar de 2.5mg/ml por la misma vía. En forma alternativa, se deberá considerar la administración I.V.

Reconstitución/ Preparación para su Administración Intravenosa o subcutánea

Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse con diferentes volúmenes de solución salina normal (0.9% Cloruro de Sodio Inyectable USP) según sea su vía de administración.

La concentración de la solución reconstituida para su administración por vía subcutánea (2.5 mg/ml) es mucho mayor que la concentración para la vía endovenosa (1 mg/ml). Por esta razón, se deberá prestar especial cuidado al calcular el volumen a ser administrado.

El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

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

Volumen de reconstitución y concentración final para la administración IV y SC

Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (0.9% Cloruro de sodio)	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

Cada dosis deberá individualizarse para prevenir sobredosaje. Luego de determinar la superficie corporal de cada paciente en m², emplear las formulas siguientes para determinar el volumen NINIB a ser administrado

Inyección intravenosa (1mg/ml):

Dosis de Bortezomib (mg/m² x Superficie corporal (m²)) = V de Ninib a administrar (ml) 1 mg/ml

Inyección subcutánea (2.5me/ml):

Dosis de Bortezomib (mg/m²) x Superficie corporal (m²) = V de Ninib a administrar (ml) 2.5 mg/ml

CONTRAINDICACIONES

NINIB está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad (sin considerar reacciones locales) al Bortezomib, boro o manitol.

Se han detectado reacciones anafilácticas.

NINIB está contraindicado para la administración intratecal.

ADVERTENCIAS

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

Embarazo

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

No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria con Bortezomib. No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas.

Si se utiliza Bortezomib durante el embarazo o bien, si la paciente quedara embarazada mientras se encuentra en tratamiento con esta droga, se deberá informar a la paciente acerca del daño potencial al feto.

Neuropatía periférica

El tratamiento con Bortezomib produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica.

Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento durante el tratamiento con Bortezomib.

Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipostesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad.

En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de Bortezomib. Se deberá evaluar el riesgo beneficio de la terapia con Bortezomib. Se deberá considerar iniciar la terapia por vía subcutánea en pacientes con alto riesgo o neuropatía periférica preexistente.

Hipotensión

Se han observado casos de hipotensión ortostática/postural. Estos casos se observan durante todo el tratamiento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicamentos 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 mineral corticoides.

Trastornos cardíacos

Se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente.

En pacientes con 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 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. Se ha detectado casos de hipertensión pulmonar en ausencia de falla cardíaca izquierda o desórdenes pulmonares significativos.

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.

Análisis de Laboratorio

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

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se ha observado Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible en pacientes tratados con Bortezomib. El SEPR es un desorden neurológico raro y reversible, que puede presentar convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones neurológicas y visuales. Las imágenes cerebrales, preferentemente por RMN se utilizan para confirmar el diagnóstico. Se deberá discontinuar el tratamiento en los pacientes que presenten SEPR. Se desconoce si es seguro el reinicio de tratamiento con Bortezomib en pacientes que hayan experimentado SEPR.

Eventos adversos gastrointestinales

El tratamiento con Bortezomib puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos y a veces se requiere el uso de antieméticos y antidiarreicos. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos. Interrumpir la terapia con Bortezomib en casos severos.

Neuropatía periférica sensorial y motora:

- El tratamiento con NINIB puede causar una neuropatía periférica predominantemente sensitiva han sido también reportados casos de NP motora, siendo estos efectos relacionados a la acumulación de la droga en el organismo, los cuales presentan una conducta reversible en la mayoría de los casos con mejoramiento y resolución de los síntomas ya que la neuropatía demostró ser mitigada por la suspensión y/o la disminución de la dosis del NINIB.
- Los pacientes que reciben NINIB deben ser monitorizados vigilando los síntomas de neuropatía (por ejemplo: sensación quemante, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar o dolor neuropático. A los pacientes nuevos o a los que se les agraven los síntomas de neuropatía periférica, se les debe ajustar la dosis y/o la frecuencia de administración de NINIB.

Neutropenia Febril:

- La fiebre de origen desconocido sin signos clínicos ni certificación de microorganismos con un recuento de neutrófilos $<1.0 \times 10^9$ y fiebre $> 38,5$ grados centígrados fueron reportados en pacientes bajo tratamiento con NINIB.
- Análisis sanguíneos completos deben ser realizados antes de cada dosis y los pacientes deberán ser monitoreados de cerca ya sea por la fiebre y/ o el recuento de neutrófilos.

Trombocitopenia / Neutropenia

Bortezomib está asociado con trombocitopenia y neutropenia que siguen un patrón cíclico con nadires que ocurren después de la última dosis de cada ciclo y recuperación típica antes de la iniciación del ciclo subsiguiente. El patrón cíclico de disminución y recuperación de plaquetas y neutrófilos permanece constante en los estudios de mieloma múltiple y linfoma de células del manto, sin evidencia de trombocitopenia acumulativa o neutropenia en los regímenes de tratamiento estudiadas.

Se deberá monitorear el recuento sanguíneo completo (CBC) con frecuencia durante el tratamiento con Bortezomib. Antes de cada dosis se deberá determinar el recuento de plaquetas. Ajustar la dosis y esquema para la trombocitopenia.

Han ocurrido casos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral durante la trombocitopenia asociada con Bortezomib. La terapia de apoyo incluye transfusiones.

Síndrome de Lisis Tumoral

Debido a que Bortezomib es un agente citotóxico y puede matar rápidamente las células malignas, pueden ocurrir complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Las 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 monitorcar toxicidades.

Administración Crónica

En estudios realizados con 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.

PRECAUCIONES

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

Embarazo Categoría D

Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias

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

Deshidratación/Hipotensión

Debido a que los pacientes que reciben terapia con Bortezomib 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 marcos, desvanecimientos o periodos 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, nitroturantoína o estatuías) o con una disminución de la presión arterial.

Neuropatía Periférica

Se debe instruir a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan neuropatía periférica o empeoramiento de la misma.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

Bortezomib podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS

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

Inhibidores del CYP3A4

Controlar a los pacientes para detectar signos de toxicidad Bortezomib y considerar una reducción de la dosis de Bortezomib si este debe administrarse en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir).

Inhibidores de CYP2C19

Según datos, la Co-administración de omeprazol, un fuerte inhibidor de CYP2C19, no tuvo ningún efecto, sobre la exposición de bortezomib en pacientes.

Inductores de CYP3A4

La eficacia puede ser reducida cuando se utiliza Bortezomib en combinación con inductores potente» de CYP3A4; por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de inductores potentes de CYP3A4 en pacientes que recibieron Bortezomib

La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden reducir la exposición al Bortezomib de forma impredecible y debe ser evitada.

Dexametasona

La administración concomitante de dexametasona, un inductor débil del CYP3 A4 no tuvo efecto ni la exposición de Bortezomib.

Melfalán-prednisona

La co-administración de melfalán-prednisona aumenta la exposición de Bortezomib en un 1 T/t. Sin embargo, este aumento probablemente no sea clínicamente relevante.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Embarazo categoría D. Las mujeres con potencial fértil deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria Bortezomib

Lactancia

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

Pacientes pediátricos

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

Pacientes de edad avanzada

Según bibliografía, no se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre los pacientes más jóvenes tratados con Bortezomib, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en pacientes mayores

Pacientes con diabetes

Los pacientes en tratamiento con agentes antidiabéticos orales que reciben el tratamiento con Bortezomib pueden requerir un cuidadoso control de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.

Pacientes con insuficiencia hepática

Ver Posología

Pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética mélica de Bortezomib no está influenciada por el grado de insuficiencia renal, por lo que no serían necesarios ajustes de dosis.

La diálisis puede reducir la concentración de Bortezomib. se recomienda que este sea administrado luego del procedimiento de diálisis

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se detallan en.AVERTENCIAS

- Neuropatía periférica
- Hipotensión
- Toxicidad Cardiaca
- Toxicidad Pulmonar

- Síndrome de encefalopatía posterior reversible
- Toxicidad gastrointestinal
- Trombocitopenia I Neutropenia
- Síndrome de lisis tumoral
- Toxicidad hepática

Reacciones relacionadas con la infusión:

Error programático en la administración. Se ha administrado NINIB Intratecal en lugar de administrarlo en vía endovenosa, esto ha producido muertes. Como se explicó anteriormente se capacitara e informara al profesional sanitario, médico y enfermero de su correcta administración

Reactivación del virus Varicela-Zoster:

Se han reportado casos de reactivación del virus varicela zoster tras 4 semanas de tratamiento con NINIB.

Se capacitara al médico para que esté atento a cualquier signo/síntoma de esta reactivación viral en el paciente y poder así actuar inmediatamente con la medicación necesaria para atenuar al virus.

Síndrome Stevens-johnson:

Se ha reportado síndrome de Stevens Johnson en pacientes tratados con NINIB.

En caso de producirse dicho síndrome la terapia con NINIB debe ser inmediatamente discontinuada y administrar al paciente la terapia médica adecuada.

Resumen de las reacciones adversas según órgano/sistema:

Las reacciones adversas graves notificadas de forma poco frecuente durante el tratamiento con Bortezomib incluyen insuficiencia cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y raras veces neuropatía autónoma.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con Bortezomib son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómito, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluida sensitiva), eficacia, parestesia, pérdida del apetito, disnea, exantema, herpes zóster y mialgia.

Tabla de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($f > 1/10$); frecuentes ($f > 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($> 1/10.000$ a $< 1-1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las

reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia,

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

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*
	Poco frecuentes	Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*, Meningoencefalitis herpética [#] , Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, Infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Panцитopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica [#]
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Púrpura trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema [#] , Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Síndrome de Cushing*, Hipertiroidismo*, Secreción inadecuada de hormona antidiurética
	Raras	Hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucemia anormal*, Hipocalcemia*, Alteraciones enzimáticas*
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral, Retraso del crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos

	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco frecuentes	Tembor, Neuropatía periférica sensitivomotora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible [#] , Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia post-herpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cefalea, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Paranoia
Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracranial (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiporactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babes, Hipotensión	
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmía, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica [#] , Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del	Frecuentes	Vértigo*

Laberinto	Poco frecuentes	Diseñacia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuritis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco*, Parada cardiorrespiratoria*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aletro auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torzudo de puentes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Parado sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular*, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo peritonal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Embolismo periférico, Linfedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
	Frecuentes	Disaña*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar*, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
Trastornos gastrointestinales	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de distress respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquigneá, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
	Muy frecuentes	Síntomas de náuseas y vómitos*, Diarrea*, Estreñimiento
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia

	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i>)*, Colitis isquémica*, In inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua subaral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queratitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Piel seca
	Poco frecuentes	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, Dermatitis*, Trastorno capilar*, Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea*, Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de codo, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodigestia palmar-plantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial

Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictericis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Anemia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Fracaso multiorgánico, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de histo)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Fiebrilis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteraciones del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la tropónina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caidas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

SOBREDOSIFICACIÓN:

No hay antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib.

En los seres humanos, se han notificado desenlaces fatales después de la administración de más del doble de la dosis terapéutica recomendada, que fueron asociados con la aparición aguda de hipotensión sintomática y trombocitopenia. En caso de una sobredosis, los signos vitales del paciente deben ser monitoreados y cuidados de soporte apropiado

Estudios realizados en monos y perros mostraron que Bortezomib administrado por vía intravenosa en dosis 2 veces más bajas que la dosis clínica recomendada en base a mg / m² estuvo asociado a un aumento en la frecuencia cardíaca, la disminución de la contractilidad, hipotensión y muerte. En estudios en perros, se observó un ligero aumento en el intervalo QT corregido con dosis que produjeron la muerte. En los monos, las dosis de 3,0 mg / m² y mayores (aproximadamente dos veces la dosis clínica recomendada) dieron por resultado hipotensión a luego de 1 hora después de la administración, con la progresión a la muerte en 12 a 14 horas después de la administración del fármaco.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/72247

Hospital A. Posadas- (011) 4654-6648/658-7777

Hospital Fernández (011) 4901-7767/ 808-2655

CONSERVACIÓN: en su envase original a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C. protegido de la luz.

Presentación: estuche con un frasco-ampolla.

"Este medicamento debe ser administrado solo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

**"Este medicamento ha sido proscrito sólo para su problema médico actual.
No se lo recomiende a otras personas."**

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Dirección Técnica: SAEZ GABRIEL- Farmacéutico

Elaboración:

Fecha última revisión...../...../.

Laboratorio: **MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.A**

Ruta Panamericana km 36.5 – Garin Pcia de Buenos Aires (B1619IEA) Tel: 0327-45-2629

www.microsules.com.ar



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



**PROYECTO DE RÓTULO
NINIB**

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para solución Inyectable

Vía intravenosa - Vía subcutánea

Industria Argentina

Venia bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg

Excipiente:

Manitol 35 mg

Presentación: 1 frasco ampolla

Posología: Ver prospecto adjunto.

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

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema medico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS**

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

Director Técnico: **GABRIEL SAEZ** – Farmacéutico

Laboratorio: **MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A**

Ruta Panamericana km 36.5 – Garin Pcia de Buenos Aires (B1610IRA) Tel: 0327-45-2629

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

www.microsules.com.ar



MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A
SERVICIOS.COM.IND.INMB
MICRORECHARGINA S.A. de S.C.I.I.A.
P051088723-5

**PROYECTO DE RÓTULO
NINIB**

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para solución Inyectable

Vía intravenosa - Vía subcutánea

Industria Argentina

Venia bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg

Excipiente:

Manitol 35 mg

Presentación: 1 frasco ampolla

Posología: Ver prospecto adjunto.

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

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

"Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema medico actual. No se lo recomiende a otras personas."

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS**

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

Director Técnico: **GABRIEL SAEZ** – Farmacéutico

Laboratorio: **MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A**

Ruta Panamericana km 36.5 – Garin Pcia de Buenos Aires (B1619TRA) Tel: 0327-45-2629

www.microsules.com.ar



Firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A
DERIVADOS.COM INDIANMB
AGROPECUARIA S.A. de S.C.I.I.A.
PO 51008703-5

16 de febrero de 2017

DISPOSICIÓN N° 1655

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

CERTIFICADO N° 58305

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000305-13-2

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BOREZOMIB 3.5 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2492

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 669

1



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798

Buenos Aires, 16 DE FEBRERO DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 1655

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58305

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.

N° de Legajo de la empresa: 6935

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: NINIB

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

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

BORTEZOMIB 3,5 mg

Excipiente (s)

MANITOL 35 mg

Solventes: No corresponde

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

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

Contenido por envase primario: 38.5 MG DE POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

Acción terapéutica: Agente Antineoplásico

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Indicaciones: NINIB (bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. NINIB (bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
KEMEX S.A.	1888/11	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
KEMEX S.A.	1888/11	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
KEMEX S.A.	1888/11	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA
MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A.	1714/11	RUTA PANAMERICANA KM 36.5	BARRIO BELIERA -	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000305-13-2

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

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



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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