



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-40295095-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2023-40295095-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BORATER/BORTEZOMIB, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BORTEZOMIB 3,5 mg; aprobada por Certificado N° 57.366.

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 la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BORATER / BORTEZOMIB, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BORTEZOMIB 3,5 mg; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2023-64908017-APN-DERM#ANMAT e IF-2023-64907934-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2023-64907737-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2023-64907833-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.366, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2023-40295095-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa  
Date: 2023.06.23 14:53:06 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.23 14:53:10 -03:00



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

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA**

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

**Industria argentina**

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

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

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.,** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Certificado N°: 57.366

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-40295095 ROT PRIM

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.06.06 17:37:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.06 17:37:27 -03:00



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

---

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE**

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

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

**Envases conteniendo 1 frasco ampolla**

**COMPOSICIÓN**

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

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

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

**CERTIFICADO N° 57.366**

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

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

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.**, Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO EN:** Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



**FERRINI Jorgelina María De Los Angeles**  
**CUIL 27250217728**



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-40295095 ROT SEC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.06.06 17:37:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.06 17:37:16 -03:00

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

**BORATER®**  
**BORTEZOMIB 3,5 mg**  
*Polvo liofilizado para inyección*

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

### **COMPOSICIÓN**

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

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antineoplásico.  
Código ATC: L01XX32

### **INDICACIONES**

**BORATER®** está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con Mieloma Múltiple (MM) que no han sido tratados y que no sean candidatos para recibir quimioterapia en altas dosis previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**BORATER®** está indicado en combinación con dexametasona o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con MM que no han sido tratados y que sean candidatos para recibir quimioterapia en altas dosis previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**BORATER®** en monoterapia, o en combinación con doxorubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con MM en progresión que han recibido al menos un tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**BORATER®** está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Células del Manto (LCM) que no han sido tratados y que no sean candidatos para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

### **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

#### **Mecanismo de acción**

Bortezomib es un inhibidor del proteosoma que inhibe específicamente la actividad quimotripsina del proteosoma 26S en células de mamífero. El proteosoma 26S es un complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteosoma desempeña un papel esencial en la regulación del recambio de determinadas proteínas, manteniendo la homeostasis en el interior de las células. La inhibición del proteosoma 26S evita esta proteólisis dirigida y afecta a varias cascadas de señalización intracelulares, lo que origina en última instancia la muerte de la célula neoplásica.

Bortezomib es muy selectivo para el proteosoma. En concentraciones de 10 micromolar ( $\mu\text{M}$ ), no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1500 veces superior a la que muestra por la siguiente enzima preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado *in vitro*, y se ha demostrado que Bortezomib se disocia del proteosoma con una semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por Bortezomib es reversible.

La inhibición del proteosoma mediada por Bortezomib afecta las células neoplásicas mediante la alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), provocando la detención del ciclo celular y la apoptosis. El NF- $\kappa$ B es un factor de transcripción cuya activación es necesaria para el desarrollo del tumor, incluido el crecimiento y la supervivencia celulares, la angiogénesis, las interacciones intercelulares y de metástasis. Bortezomib altera la capacidad de las células del MM para interactuar con el microambiente de la médula ósea.

Los experimentos realizados demuestran que Bortezomib es citotóxico para distintos tipos de células neoplásicas, las cuales son más sensibles a los efectos proapoptóticos de la inhibición del proteosoma que las células normales. Bortezomib reduce el crecimiento tumoral *in vivo* en muchos modelos preclínicos de tumor, incluido el MM.

Datos *in vitro* y *ex-vivo* de modelos de animales tratados con Bortezomib indican que incrementa la diferenciación y actividad de los osteoblastos, e inhibe la función de los osteoclastos. Estos efectos se han observado en pacientes con MM afectados por enfermedad osteolítica avanzada y tratados con Bortezomib.

**Eficacia clínica en MM no tratados anteriormente**

Se realizó un Estudio 1 prospectivo Fase III internacional, aleatorizado (1:1), abierto en 682 pacientes con MM no tratados previamente para determinar si Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa) en combinación con melfalán (9 mg/m<sup>2</sup>) y prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) (grupo Bt+M+P) producía mejora en el tiempo hasta la progresión (TTP) en comparación con la administración de melfalán (9 mg/m<sup>2</sup>) y prednisona (60 mg/m<sup>2</sup>) (grupo M+P). El tratamiento fue administrado en un máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) e interrumpido pronto por progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. La mediana de edad de los pacientes era 71 años, 50% eran varones, 88% caucásicos y la mediana de la puntuación de la escala de Karnofsky 80. Los pacientes tenían un Mieloma IgG/IgA/cadenas livianas en el 63%/25%/8% de los casos, la mediana de hemoglobina era de 105 g/l y la del recuento plaquetario de 221,5 x 10<sup>9</sup>/l. La proporción de pacientes con un *clearance* de creatinina (ClCr) ≤30 ml/min era 3% en cada grupo.

En el análisis intermedio preespecificado, se determinó la variable primaria TTP, y se les ofreció a los pacientes en la rama M+P tratamiento Bt+M+P. La mediana de seguimiento fue de 16,3 meses. Se realizó una actualización final de la sobrevida con una mediana de duración del seguimiento de 60,1 meses. Se observó un beneficio en la sobrevida global (SG) estadísticamente significativo a favor de Bt+M+P (razón de riesgo [HR]:0,695; p=0,00043) a pesar de que los tratamientos posteriores incluyeron regímenes basados en Bortezomib. La mediana de SG con Bt+M+P fue de 56,4 meses comparado con 43,1 con M+P. Los resultados de eficacia se presentan en la **Tabla 1**.

**Tabla 1: Resultados de eficacia tras la actualización final de la sobrevida en el Estudio 1**

Variable de eficacia	Bt+M+P n = 344	M+P n = 338
<b>Tiempo hasta la progresión</b>	101 (29)	152 (45)
Acontecimientos n (%)		
Mediana <sup>a</sup> (IC 95%)	20,7 meses (17,6-24,7)	15,0 meses (14,1-17,9)
Razón de Riesgo <sup>b</sup> (IC 95%)	0,54 (0,42-0,70)	
p-valor <sup>c</sup>	0,000002	
<b>Sobrevida libre de progresión</b>	135 (39)	190 (56)
Acontecimientos n (%)		
Mediana <sup>a</sup> (IC 95%)	18,3 meses (16,6-21,7)	14,0 meses (11,1-15,0)
Razón de Riesgo <sup>b</sup> (IC 95%)	0,61 (0,49-0,76)	
p-valor <sup>c</sup>	0,00001	
<b>Sobrevida global*</b>	176 (51,2)	211 (62,4)
Acontecimientos (muertes) n (%)		
Mediana <sup>a</sup> (IC 95%)	56,4 meses (52,8-60,9)	43,1 meses (35,3-48,3)
Razón de Riesgos <sup>b</sup> (IC 95%)	0,695 (0,567- 0,852)	
p-valor <sup>c</sup>	0,00043	
<b>Tasa de respuestas</b> población <sup>e</sup> n = 668	n= 337	n= 331
RC <sup>f</sup> n (%)	102 (30)	12 (4)
RP <sup>f</sup> n (%)	136 (40)	103 (31)



nRC n (%)	5 (1)	0
RC+RP <sup>f</sup> n (%)	238 (71)	115 (35)
p-valor <sup>d</sup>	< 10 <sup>-10</sup>	
<b>Reducción de la proteína M sérica</b> población <sup>e</sup> n= 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
<b>Tiempo hasta la primera respuesta en RC + RP</b>		
Mediana	1,4 meses	4,2 meses
<b>Mediana<sup>a</sup> de duración de la respuesta</b>		
RC <sup>f</sup>	24,0 meses	12,8 meses
RC+RP <sup>f</sup>	19,9 meses	13,1 meses
<b>Tiempo al siguiente tratamiento</b> Acontecimientos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana <sup>a</sup> (IC 95%)	27,0 meses (24,7-31,1)	19,2 meses (17,0-21,0)
Razón de Riesgo <sup>b</sup> (IC 95%)	0,557 (0,462- 0,671)	
p-valor <sup>c</sup>	<0,000001	

a Estimación de Kaplan-Meier.

b Razón de Riesgo estimado basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para factores de estratificación: β2-microglobulina, albúmina, y región. Un índice de riesgo menor de 1 indica una ventaja para VMP

c p-valor nominal basado en el log-rank test estratificado ajustado a factores de estratificación: β2-microglobulina, albúmina, y región

d p-valor para Índice de Respuesta (CR+PR) del test chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación

e La población de respuesta incluye a los pacientes que tenían enfermedad moderada en la situación inicial

f RC = Respuesta Completa; RP = Respuesta Parcial. Criterio EBMT

g Todos los pacientes aleatorizados con enfermedad secretora

\* Actualización de la supervivencia con una mediana de duración de seguimiento de 60,1 meses

IC = Intervalo de Confianza

### **Pacientes candidatos a trasplante de médula ósea**

Se han realizado dos estudios aleatorizados, abiertos, multicéntricos Fase III, Estudios 2 y 3, para demostrar la seguridad y eficacia de Bortezomib en combinaciones doble y triple con otros agentes quimioterápicos, como tratamiento de inducción previo al trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes con MM no tratados previamente.

En el Estudio 2, se comparó Bortezomib en combinación con dexametasona [BtDx, n=240] con vincristina-adriamicina-dexametasona [VAD, n=242]. Los pacientes del grupo BtDx recibieron cuatro ciclos de 21 días, consistiendo cada uno en Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11), y dexametasona oral (40 mg/día en los días 1 a 4 y días de 9 a 12, en los ciclos 1 y 2, y en los días 1 a 4 en los ciclos 3 y 4).

Ciento noventa y ocho (82%) de los pacientes del grupo VAD y 208 (87%) del BtDx recibieron trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; la mayoría recibieron un único trasplante. Las características demográficas de los pacientes y basales de la enfermedad fueron similares en ambos. La mediana de edad fue 57 años, 55% eran varones y 48% tenían citogenética de alto riesgo. La mediana de duración del tratamiento fue de 13 semanas con VAD y 11 semanas con BtDx. La mediana del número de ciclos recibidos para ambos grupos fue de 4.

La variable principal de eficacia fue la tasa de respuesta (TR) (respuesta completa [RC] + respuesta casi completa [nRC]) posinducción. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en RC+nRC a favor de BtDx. Las variables de eficacia secundarias incluyeron tasas de respuesta postrasplante (RC + nRC, RC + nRC + muy buena respuesta parcial [MBRP] + respuesta parcial [RP]), sobrevida libre de progresión (SLP) y SG. Los principales resultados de eficacia se presentan en la **Tabla 2**.

**Tabla 2: Resultados de eficacia en el Estudio clínico 2**

Variables	BtDx	VAD	OR; IC 95%; valor p <sup>a</sup>
<b>Estudio 2</b>	N=240 (población ITT)	N=242 (población ITT)	
RP (Posinducción)			

*RC+nRC	14,6 (10,4-19,7)	6,2 (3,5-10,0)	2,58 (1,37-4,85); 0,003
RC+nRC+MBRP+RP % (IC 95%)	77,1 (71,2-82,2)	60,7 (54,3-66,9)	2,18 (1,46-3,24); < 0,001
TR (Postrasplante) <sup>b</sup>			
RC+nRC	37,5 (31,4-44,0)	23,1 (18,0-29,0)	1,98 (1,33-2,95); 0,001
RC+nRC+MBRP+RP % (IC 95%)	79,6 (73,9-84,5)	74,4 (68,4-79,8)	1,34 (0,87-2,05); 0,179

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; nRC = respuesta casi completa; ITT = Población por intención de tratar; TR = Tasa de respuesta; Bt = Bortezomib; BtDx = Bortezomib, dexametasona; VAD = vincristina, adriamicina, dexametasona; MBRP= muy buena respuesta parcial; RP = respuesta parcial; OR = razón de probabilidades.

\* Variable principal

a OR para tasas de respuesta basado en la estimación común de probabilidades de Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación; valor de p basado en el test de Cochran Mantel-Haenszel.

b Se refiere a la tasa de respuesta después del segundo trasplante en pacientes que recibieron un segundo trasplante (42/240 [18%] en el grupo BtDx y 52/242 [21%] en el grupo VAD).

Nota: Un OR > indica una ventaja para el tratamiento de inducción que contiene Bt.

En el Estudio 3, se comparó el tratamiento de inducción con Bortezomib en combinación con talidomida y dexametasona [BtTDx, n=130] frente a talidomida-dexametasona [TDx, n=127]. Los pacientes en el grupo de BtTDx recibieron 6 ciclos de cuatro semanas, consistiendo cada uno en Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> administrados dos veces por semana en los días 1, 4, 8, y 11, seguido de un período de descanso de 17 días desde el día 12 hasta el día 28), dexametasona (40 mg administrado por vía oral en los días 1 a 4 y días 8 a 11), y talidomida (50 mg al día administrado por vía oral en los días 1-14, aumentado a 100 mg en los días 15-28 y posteriormente a 200 mg al día).

Ciento cinco (81%) de los pacientes del grupo BtTDx y 78 (61%) del grupo TDx recibieron un único trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Las características demográficas de los pacientes y las características basales de la enfermedad eran similares en ambos grupos. Los pacientes de los grupos BtTDx y TDx tenían una mediana de edad de 57 frente a 56 años, el 99% frente al 98% eran caucásicos y 58% frente al 54% eran varones. En el grupo de BtTDx el 12% se clasificaron como citogenéticamente de alto riesgo frente al 16% en el grupo de TDx. La mediana de duración del tratamiento fue de 24,0 semanas y la mediana del número de ciclos de tratamiento recibidos fue de 6,0, uniforme en todos los grupos de tratamiento.

Las variables principales de eficacia del estudio fueron las TR postinducción y postrasplante. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en RC+nRC a favor del grupo de Bortezomib en combinación con dexametasona y talidomida. Las variables de eficacia secundarias incluyeron SLP y SG. Los principales resultados de eficacia se presentan en la **Tabla 3**.

**Tabla 3: Resultados de eficacia en el Estudio clínico 3**

Variables	BtTDx	TDx	OR; IC 95%; valor p <sup>a</sup>
<b>Estudio 3</b>	N = 130 (población ITT)	N = 127 (población ITT)	
*TR (Posinducción)			
RC+nRC	49,2 (40,4-58,1)	17,3 (11,2-25,0) 61,4	4,63 (2,61-8,22); < 0,001 <sup>a</sup>
RC+nRC+RP % (IC 95%)	84,6 (77,2-90,3)	(52,4-69,9)	3,46 (1,90-6,27); < 0,001 <sup>a</sup>
*TR (Postrasplante)			
RC+nRC	55,4 (46,4-64,1)	34,6 (26,4-43,6) 56,7	2,34 (1,42-3,87); 0,001 <sup>a</sup>
RC+nRC+RP % (IC 95%)	77,7 (69,6-84,5)	(47,6-65,5)	2,66 (1,55-4,57); < 0,001 <sup>a</sup>

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; nRC = respuesta casi completa; ITT = Población por intención de tratar; TR = Tasa de respuesta; Bt = Bortezomib; BtTDx = Bortezomib, talidomida, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; RP = respuesta parcial; OR = razón de probabilidades;

\* Variable principal

a OR para tasas de respuesta basado en la estimación común de probabilidades de Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación; valor de p basado en el test de Cochran Mantel-Haenszel.

Nota: Un OR >1 indica una ventaja para el tratamiento de inducción que contiene Bt.

#### **Eficacia clínica en Mieloma Múltiple en recaída o refractario**

La seguridad y la eficacia de Bortezomib (por vía intravenosa) a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup>, se valoraron en 2 estudios: uno Fase III, aleatorizado y comparativo (Estudio 4), versus dexametasona (Dx) de 669 pacientes con MM en recaída o refractario que habían recibido 1-3 líneas de tratamiento, y uno Fase II (Estudio 5), de una sola rama, de 202 pacientes con MM recaído y refractario que habían recibido al menos 2 líneas de tratamiento y estaban progresando con el tratamiento más reciente.

En el Estudio 4, Bortezomib generó retrasos de la progresión, sobrevida más prolongada y TR más alta, comparado con dexametasona (ver **Tabla 4**), en todos los pacientes, así como, en los que habían recibido 1

línea previa de tratamiento. Como consecuencia de un análisis intermedio predeterminado, la rama Dx fue interrumpida por recomendación del comité que supervisaba los datos y se le ofreció Bortezomib a todos los pacientes aleatorizados con Dx, independientemente del estado de enfermedad. Debido a este entrecruzamiento precoz, la mediana de duración del seguimiento para los pacientes sobrevivientes es de 8,3 meses. Tanto en los pacientes refractarios al último tratamiento previo como los que sí respondieron, la SG fue significativamente más larga y la TR significativamente más alta en la rama de Bortezomib.

De los 669 pacientes reclutados, 245 (37%) tenían 65 años o más. Los parámetros de respuesta, así como TTP fueron significativamente mejores para Bortezomib independientemente de la edad. Independientemente de los niveles de microglobulina  $\beta_2$  basal, todos los parámetros de eficacia (TTP, SG y TR) fueron significativamente mejorados en la rama de Bortezomib.

En la población refractaria del Estudio 5, un comité de revisión independiente (CRI) determinó las respuestas según los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT). La mediana de supervivencia de todos los participantes fue de 17 meses (intervalo <1-36+ meses), la cual fue superior a la mediana de 6 a 9 meses prevista por los investigadores clínicos consultores, para una población similar de pacientes. En el análisis multivariante, la TR fue independiente del tipo de mieloma, del estado funcional, de la presencia de delección del cromosoma 13 y del número o el tipo de tratamientos anteriores. Los pacientes que habían realizado 2 o 3 protocolos terapéuticos tuvieron una TR del 32% (10/32), y los que habían realizado más de 7 tuvieron una TR del 31% (21/67).

**Tabla 4: Resumen de la respuesta de la enfermedad en los Estudios 4 y 5**

	Estudio 4		Estudio 4		Estudio 4		Estudio 5
	Todos los pacientes		1 línea previa de tratamiento		> 1 línea previa de tratamiento		≥ 2 líneas previas
Tiempo relacionado acontecimientos	Bt n= 333 <sup>a</sup>	Dx n= 336 <sup>a</sup>	Bt n= 132 <sup>a</sup>	Dx n= 119 <sup>a</sup>	Bt n= 200 <sup>a</sup>	Dx n= 217 <sup>a</sup>	Bt n= 202 <sup>a</sup>
Tiempo hasta la Progresión (TTP), días [IC 95%]	189 <sup>b</sup> [148- 211]	106 <sup>b</sup> [86- 128]	212 <sup>d</sup> [188- 267]	169 <sup>d</sup> [105- 191]	148 <sup>b</sup> [129- 192]	87 <sup>b</sup> [84- 107]	210 [154- 281]
1 año sobrevivida, % [IC 95%]	80 <sup>d</sup> [74- 85]	66 <sup>d</sup> [59- 72]	89 <sup>d</sup> [82- 95]	72 <sup>d</sup> [62- 83]	73 [64- 82]	62 [53- 71]	60
Mejor respuesta (%)	Bt n= 315 <sup>c</sup>	Dx n= 312 <sup>c</sup>	Bt n= 128	Dx n= 110	Bt n= 187	Dx n= 202	Bt n= 193
RC	20 (6) <sup>b</sup>	2 (< 1) <sup>b</sup>	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)	(4)**
RC + nRC	41 (13) <sup>b</sup>	5 (2) <sup>b</sup>	16 (13)	4 (4)	25 (13)	1 (< 1)	(10)**
RC+ nRC + RP	121 (38) <sup>b</sup>	56 (18) <sup>b</sup>	57 (45) <sup>d</sup>	29 (26) <sup>d</sup>	64 (34) <sup>b</sup>	27 (13) <sup>b</sup>	(27)**
RC + nRC+ RP+ RM	146 (46)	108 (35)	66 (52)	45 (41)	80 (43)	63 (31)	(35)**
Duración Mediana Días (meses)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tiempo a la respuesta RC + RP (días)	43	43	44	46	41	27	38*

a Población por intención de tratar (ITT)

b p-valor de la prueba logarítmico ordinal de la estratificación; análisis por línea de terapia excluye la estratificación para la historia terapéutica; p < 0,0001

c La población de respuesta incluye a los pacientes que tenían enfermedad moderada en la línea de inicio y recibieron al menos 1 dosis del medicamento en estudio.

d p-valor de la prueba de chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación; análisis por línea de terapia excluye la estratificación según la historia terapéutica

\* Respuesta Completa (RC)+Respuesta Parcial (RP)+Respuesta Mínima (RM)

\*\*Respuesta Completa (RC) = Respuesta Completa (RC), (Inmunofijación negativa (IF-)); Respuesta Casi Completa (nRC) = Respuesta Completa (RC) (Inmunofijación positiva (IF+))

NA= no aplicable, NE= no estimada TTP= Tiempo hasta la Progresión IC = Intervalo de Confianza Bt = Bortezomib; Dex = dexametasona RC= Respuesta Completa; nRC= Respuesta Casi Completa RP= Respuesta Parcial; RM= Respuesta Mínima

En el Estudio 5, los pacientes que no obtuvieron una respuesta óptima con Bortezomib pudieron recibir dexametasona en dosis altas en combinación con Bortezomib. El protocolo les permitía recibir dexametasona si tenían una respuesta menor que la óptima a Bortezomib solo. En conjunto, a 74 pacientes evaluables se les administró dexametasona en combinación con Bortezomib. El 18% consiguió o tuvo una mejoría de la respuesta (Respuesta Mínima [RM] 11% o RP 7%) con el tratamiento de combinación.

**Eficacia clínica con la administración subcutánea de Bortezomib en pacientes con MM en recaída/refractario**

Un estudio abierto, aleatorizado, Fase III de no inferioridad (Estudio 6) comparó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea de Bortezomib con la administración intravenosa. Participaron 222 pacientes con MM en recaída/refractario, que fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir 1,3 mg/m<sup>2</sup> de Bortezomib por vía subcutánea o intravenosa durante 8 ciclos. Los pacientes que no lograron una respuesta óptima (menos que RC) al tratamiento con Bortezomib en monoterapia tras 4 ciclos pudieron recibir 20 mg diarios de dexametasona el mismo día de la administración de Bortezomib y el día siguiente. Se excluyó a los pacientes con neuropatía periférica basal de grado  $\geq 2$  o con un recuento plaquetario  $< 50.000/\mu\text{l}$ . Un total de 218 pacientes fueron evaluables en cuanto a respuesta.

Este estudio cumplió su objetivo principal de no inferioridad en la TR después de 4 ciclos de Bortezomib en monoterapia por vía tanto subcutánea como intravenosa, 42% en ambos grupos. Además, los criterios de valoración de la eficacia secundarios relacionados con la respuesta y con el tiempo hasta el acontecimiento mostraron resultados consistentes para la administración subcutánea e intravenosa (**Tabla 5**).

**Tabla 5: Resumen de los análisis de la eficacia que compararon la administración subcutánea e intravenosa de Bortezomib**

	Grupo de Bortezomib por vía intravenosa	Grupo de Bortezomib por vía subcutánea
<b>Población Evaluable en cuanto a Respuesta</b>	<b>n = 73</b>	<b>n = 145</b>
<b>Tasa de Respuesta tras 4 ciclos, n (%) TR (RC+RP)</b>		
Tasa de Respuesta Total (RC+ RP)	31 (42)	61 (42)
Valor p <sup>a</sup>	0,00201	
RC n (%)	6 (8)	9 (6)
RP n (%)	25 (34)	52 (36)
nRC (Respuesta Casi Completa) n (%)	4 (5)	9 (6)
<b>Tasa de Respuesta tras 8 ciclos, n (%)</b>		
TR (RC+RP)	38 (52)	76 (52)
Valor p <sup>a</sup>	0,0001	
RC n (%)	9 (12)	15 (10)
RP n (%)	29 (40)	61 (42)
nRC n (%)	7 (10)	14 (10)
<b>Población por Intención de Tratar<sup>b</sup></b>	<b>n = 74</b>	<b>n = 148</b>
<b>TTP (Tiempo Hasta la Progresión), meses</b>	9,4	10,4
(IC 95%)	(7,6- 10,6)	(8,5- 11,7)
Razón de riesgo (IC 95%) <sup>c</sup>	0,839 (0,564- 1,249)	
Valor p <sup>d</sup>	0,38657	
<b>Sobrevida Libre de Progresión, meses</b>	8,0	10,2
(IC 95%)	(6,7- 9,8)	(8,1- 10,8)
Razón de riesgo (IC 95%) <sup>c</sup>	0,824 (0,574- 1,183)	
Valor p (d)	0,295	
<b>Sobrevida global tras 1 año (%)<sup>e</sup></b>	76,7	72,6
(IC 95%)	(64,1- 85,4)	(63,1- 80,0)

a El valor p corresponde a la hipótesis de no inferioridad, según la cual el grupo SC (subcutáneo) mantiene como mínimo el 60% de la tasa de respuesta observada en el grupo IV (intravenoso).

b Se incluyeron 222 sujetos en el estudio; 221 sujetos fueron tratados con Bortezomib

c La estimación de la razón de riesgo se basa en un modelo de Cox ajustado por los factores de estratificación: Estadío ISS y número de líneas previas de tratamiento.

d Prueba del rango logarítmico ajustada por los factores de estratificación: Estadío ISS y número de líneas previas de tratamiento.

e La mediana de la duración del seguimiento es de 11,8 meses

**Tratamiento combinado con Bortezomib y doxorubicina liposomal pegilada (Estudio 7)**

Se llevó a cabo un estudio de Fase III aleatorizado, de grupos paralelos, abierto y multicéntrico en 646 pacientes para comparar la seguridad y la eficacia de Bortezomib más doxorubicina liposomal pegilada frente a Bortezomib en monoterapia en pacientes con MM que habían recibido al menos un tratamiento y que no

habían presentado progresión durante el tratamiento basado en antraciclinas. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el TTP, y los secundarios fueron la SG y la TR (RC+RP), utilizando los criterios del Grupo EBMT.

Un análisis intermedio definido en el protocolo (basado en 249 acontecimientos de TTP) provocó la terminación prematura del estudio por eficacia. Este análisis mostró una reducción del riesgo de TTP del 45% (intervalo de confianza [IC] 95%: 29-57 %,  $p < 0,0001$ ) en los pacientes tratados con la combinación de Bortezomib y doxorubicina liposomal pegilada. La mediana del TTP fue de 6,5 meses con Bortezomib en monoterapia, en comparación con 9,3 meses con la combinación de Bortezomib más doxorubicina liposomal pegilada. Estos resultados, pese a no estar maduros, constituyeron el análisis final definido en el protocolo. El análisis final de la SG realizado después de una mediana de seguimiento de 8,6 años mostró diferencias no significativas entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de SG fue de 30,8 meses (IC 95%: 25,2-36,5 meses) para los pacientes con Bortezomib en monoterapia y de 33 meses (IC 95%: 28,9- 37,1 meses) para los tratados con la combinación de Bortezomib más doxorubicina liposomal pegilada.

#### **Tratamiento combinado con Bortezomib y dexametasona**

Al no existir ninguna comparación directa entre Bortezomib y Bortezomib combinado con dexametasona en pacientes con MM en progresión, se realizó un análisis estadístico de datos pareados para comparar los resultados del grupo no aleatorizado de Bortezomib en combinación con dexametasona (Estudio 8) con los resultados obtenidos en los grupos de Bortezomib en monoterapia de diferentes estudios de Fase III aleatorizados (Estudio 4 y 7) en la misma indicación.

El análisis de datos pareados es un método estadístico en el cual los pacientes del grupo de tratamiento (p. ej., Bortezomib combinado con dexametasona) y los del grupo de comparación (p. ej., Bortezomib) se hacen comparables con respecto a los factores de confusión mediante el emparejamiento individual de los sujetos del estudio. De este modo se minimizan los efectos de los factores de confusión observados a la hora de calcular los efectos del tratamiento utilizando datos no aleatorizados.

Se identificaron 127 pares emparejados de pacientes. El análisis demostró una mejora de la TR (razón de probabilidades: 3,769; IC 95%: 2,045-6,947;  $p < 0,001$ ), SLP (HR: 0,511; IC 95%: 0,309-0,845;  $p = 0,008$ ) y TTP (HR: 0,385; IC 95%: 0,212-0,698;  $p = 0,001$ ) para Bortezomib en combinación con dexametasona con respecto a Bortezomib en monoterapia.

Se dispone de información limitada sobre el retratamiento con Bortezomib en MM en recaída.

Se realizó un estudio abierto Fase II, de un solo brazo (Estudio 9) para determinar la eficacia y seguridad del retratamiento con Bortezomib que incluyó 130 pacientes ( $\geq 18$  años) con MM en progresión que habían presentado al menos respuesta parcial a un régimen previo que contenía Bortezomib. Al menos 6 meses después del tratamiento anterior, Bortezomib se inició con la última dosis tolerada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n=93) o  $\leq 1,0$  mg/m<sup>2</sup> (n=37) y se administró en los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas hasta un máximo de 8 ciclos en monoterapia o en combinación con dexametasona de acuerdo con el estándar de tratamiento.

Dexametasona se administró en combinación con Bortezomib a 83 pacientes en el ciclo 1 y 11 adicionales recibieron dexametasona a lo largo de los ciclos de retratamiento con Bortezomib.

La variable principal fue la mejor respuesta confirmada al retratamiento, evaluada según los criterios EBMT. La mejor TR fue del 38,5% (IC 95%: 30,1-47,4).

#### **Eficacia clínica en LCM no tratado previamente**

El Estudio 10, Fase III, aleatorizado, abierto que compara la eficacia y seguridad de la combinación de Bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BtR-CAP; n=243) con la de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (R-CHOP; n=244) en pacientes adultos con LCM no tratados previamente (Estadío II, III o IV). Los pacientes del grupo BtR-CAP recibieron Bortezomib (1,3 mg/m<sup>2</sup> en los días 1, 4, 8, 11, período de descanso los días 12-21), rituximab a dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa en el día 1, ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa en el día 1, doxorubicina a dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa en el día 1 y prednisona a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> por vía oral en el día 1 hasta el día 5 de los 21 días del ciclo de tratamiento de Bortezomib. En pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se administraron 2 ciclos adicionales de Bortezomib.

La variable principal de eficacia fue SLP conforme a la evaluación de un CRI. Las variables secundarias incluyeron, TTP, tiempo hasta el siguiente tratamiento (TNT), duración del intervalo libre de tratamiento



(TFI), TR y tasa de respuesta completa (RC/ respuesta completa no confirmada [RCu]), SG y la duración de la respuesta.

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

**Tabla 6: Resultados de eficacia en el Estudio clínico 10**

Variable de eficacia	BtR-CAP	R-CHOP	
n: pacientes ITT	243	244	
<b>Sobrevida libre de progresión (CRI)<sup>a</sup></b>			
Acontecimientos n (%)	133 (54,7%)	165 (67,6%)	HR <sup>b</sup> : 0,63 (IC 95%: 0,50-0,79)
Mediana <sup>c</sup> (IC 95%) (meses)	24,7 (19,8-31,8)	14,4 (12-16,9)	valor p <sup>d</sup> <0,001
<b>Tasa de respuesta</b>			
n: pacientes con respuesta evaluable	229	228	
Respuesta global completa (RC+RCu) <sup>f</sup> n(%)	122 (53,3%)	95 (41,7%)	OR <sup>e</sup> =1,688 (IC 95%:1,148-2,481) valor p <sup>g</sup> = 0,007
Respuesta global (RC+RCu+RP) <sup>h</sup> n(%)	211 (92,1%)	204 (89,5%)	OR <sup>e</sup> =1,428 (IC 95%: 0,749-2,722) valor p <sup>g</sup> = 0,275

a Basado en la evaluación de un Comité de Revisión Independiente (CRI) (sólo datos radiológicos).

b La estimación de la razón de riesgo se basa en un modelo de Cox estratificado por el riesgo IPI y el estadio de la enfermedad. Una razón de riesgo < 1 indica una ventaja para BtR-CAP.

c Basado en las estimaciones de los límites de producto de Kaplan-Meier.

d Basado en el test Log rank estratificado con el riesgo IPI y el estadio de la enfermedad.

e Se usa la estimación común de probabilidades de Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación, con el riesgo IPI y el estadio de la enfermedad como factores de estratificación. Una razón de probabilidades (OR) > 1 indica una ventaja para BtR-CAP.

f Incluye todos RC + RCu, por el CRI, médula ósea y LDH.

g Valor p de la prueba de chi-cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel, con IPI y el estadio de la enfermedad como factores de estratificación.

h Incluye todos las RC+RCu+RP radiológicas por el CRI independientemente de la verificación de la médula ósea y la LDH.

RC = Respuesta Completa; RCu = Respuesta Completa no confirmada; RP = Respuesta Parcial; IC = Intervalo de Confianza, HR = Razón de Riesgo; OR = Razón de probabilidades; ITT = Población por intención de tratar

La mediana de SLP basada en la evaluación del investigador fue de 30,7 meses en el grupo BtR-CAP y de 16,1 meses en el R-CHOP (HR=0,51; p<0,001). Se observó un beneficio estadísticamente significativo (p<0,001) a favor del grupo de tratamiento BtR-CAP comparado con el R-CHOP en el TTP (mediana 30,5 frente a 16,1 meses), TNT (mediana 44,5 frente a 24,8 meses) y TFI (mediana 40,6 frente a 20,5 meses). La mediana de duración de la RC fue de 42,1 meses en el grupo BtR-CAP en comparación con 18 meses en el grupo R-CHOP. La duración de la respuesta global fue 21,4 meses más larga en el grupo BtR-CAP (mediana de 36,5 meses frente a 15,1 meses en el grupo R-CHOP). El análisis final de la SG se realizó tras una mediana de seguimiento de 82 meses. La mediana de la SG fue de 90,7 meses en el grupo de BtR-CAP, comparado con 55,7 meses en el grupo de R-CHOP (HR=0,66; p=0,001). La diferencia de las medianas finales observadas en la SG entre los dos grupos de tratamiento fue de 35 meses.

#### **Pacientes con Amiloidosis de cadenas livianas (AL) tratados previamente**

Se llevó a cabo un estudio en Fase I/II no randomizado y abierto para determinar la seguridad y eficacia de Bortezomib en pacientes con AL tratados previamente.

No se observaron problemas de seguridad nuevos durante el estudio, y en particular, Bortezomib no agravó el daño de los órganos diana (corazón, riñón e hígado). En un análisis de eficacia exploratorio, se obtuvo una TR del 67,3% (incluyendo un 28,6% de RC) medida como respuesta hematológica (proteína-M) notificada para 49 pacientes evaluados y tratados con el máximo de dosis permitido de 1,6 mg/m<sup>2</sup> semanalmente y 1,3 mg/m<sup>2</sup> dos veces a la semana. Para estas cohortes de dosis, la supervivencia a un año combinada fue de 88,1%.

### **Población pediátrica**

Un estudio de Fase II de un solo brazo sobre actividad, seguridad y farmacocinética realizado por el *Children's Oncology Group* evaluó la actividad de la adición de Bortezomib a múltiples agentes quimioterápicos reinductores en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con neoplasias linfoides (Leucemia Linfoblástica Aguda [LLA] de células precursoras-B, LLA de células T, y linfoma linfoblástico [LL] de células T). Se administró un régimen eficaz de quimioterapia con multiagentes reinductores en 3 bloques. Bortezomib se administró sólo en los Bloques 1 y 2 para evitar posibles toxicidades superpuestas con los fármacos administrados de forma conjunta en el Bloque 3.

La RC fue evaluada al final del Bloque 1. En los pacientes con LLA-B con recaída dentro de los 18 meses desde el diagnóstico (n=27) la tasa de RC fue del 67% (IC 95%: 46-84); la tasa de supervivencia libre de eventos (SLE) a los 4 meses fue del 44% (IC 95%: 26-62). En los pacientes con LLA-B con recaída entre los 18-36 meses desde el diagnóstico (n=33) la tasa de RC fue del 79% (IC 95%: 61-91) y la SLE a los 4 meses fue del 73% (IC 95%: 54-85). La tasa de RC en pacientes con LLA de células T en primera recaída (n=22) fue del 68% (IC 95%: 45-86) y la SLE a los 4 meses fue del 67% (IC 95%: 42-83). Los datos de eficacia notificados no se consideran concluyentes.

Se evaluó la seguridad en 140 pacientes con LLA o LL con una mediana de edad de 10 años (rango 1-26). No se observaron nuevos problemas de seguridad cuando Bortezomib se añadió a la quimioterapia de base convencional para LLA pediátrica de células precursoras-B. Las siguientes reacciones adversas (grado  $\geq 3$ ) se observaron con mayor incidencia en el régimen con Bortezomib en comparación con un estudio de control histórico en el cual se administró el tratamiento de base solo: en el Bloque 1 neuropatía sensitiva periférica (3% frente 0%), íleo (2,1% frente 0%) e hipoxia (8% frente 2%). No hay datos disponibles en este estudio acerca de las posibles secuelas o de las tasas de resolución de la neuropatía periférica. Se observaron también incidencias más altas para infecciones con neutropenia grado  $\geq 3$  (24% frente a 19% en el Bloque 1 y 22% frente a 11% en el Bloque 2), aumento de alanina aminotransferasa (ALT) (17% frente al 8% en el Bloque 2), hipopotasemia (18% frente al 6% en el Bloque 1 y el 21% frente al 12% en el Bloque 2) e hiponatremia (12% frente al 5% en el Bloque 1 y el 4% frente a 0 en el Bloque 2).

### **Farmacodinamia**

Después de la administración dos veces por semana de dosis de Bortezomib de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup> (n=12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (respecto al valor basal) en sangre entera se observó 5 minutos después de la administración del fármaco. La inhibición máxima comparable de la actividad del proteasoma 20S se observó entre las dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>. La inhibición máxima varió de 70% a 84% y de 73% a 83% para dos regímenes de dosis de 1mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

## **FARMACOCINÉTICA**

### **Absorción**

Luego de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup> a 11 pacientes con MM y ClCr >50 ml/min, la media de las concentraciones plasmáticas máximas medias de Bortezomib (C<sub>máx</sub>) luego de la primera dosis fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas máximas medias observadas variaron de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1 mg/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

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

### **Distribución**

El volumen de distribución medio de Bortezomib varió aproximadamente de 1659 a 3294 l luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1 mg/m<sup>2</sup> o 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con MM. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye ampliamente en los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración de

Bortezomib de 0,01 a 1,0 µg/ml, la unión *in vitro* de Bortezomib a las proteínas plasmáticas promedió el 82,9%. La fracción de Bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

#### **Metabolismo**

Los ensayos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo (CYP) P450 expresadas en el ADN humano indican que Bortezomib es principalmente metabolizado por oxidación mediante las enzimas del CYP P450, 3A4, 2C19 y 1A2. El metabolismo de Bortezomib por las enzimas CYP 2D6 y 2C9 es menor. La vía metabólica principal consiste en la desboronación para la formación de dos metabolitos desboronados que luego se someten a la hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos desboronados de Bortezomib son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S.

#### **Eliminación**

La media de la  $t_{1/2}$  de Bortezomib en dosis múltiple osciló entre 40-193 horas. Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. La media del *clearance* corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 litros/hora para las dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

#### **Poblaciones especiales**

##### Edad

La farmacocinética de Bortezomib se caracterizó siguiendo la administración en bolo intravenoso dos veces a la semana de dosis de 1,3 mg/ m<sup>2</sup> a 104 pacientes pediátricos (2-16 años) con LLA o leucemia mieloide aguda (LMA). Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el *clearance* de Bortezomib aumentaba a medida que el área de superficie corporal (ASC) incrementaba. La media geométrica del aclaramiento (%CV) fue 7,79 (25%) l/h/m<sup>2</sup>, el volumen de distribución en estado estacionario fue de 834 (39%) l/m<sup>2</sup> y la  $t_{1/2}$  fue de 100 (44%) horas. Después de corregir el efecto del ASC, otros datos demográficos como la edad, el peso corporal y el sexo no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre el *clearance* de Bortezomib. El *clearance* de Bortezomib con el ASC ya normalizado en pacientes pediátricos fue similar al observado en adultos.

##### Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluada en un estudio Fase I durante el primer ciclo de tratamiento, en 61 pacientes con cáncer y distintos grados de insuficiencia hepática, con un rango de dosis que oscilaron entre 0,5 a 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

En comparación con los pacientes con función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no alteró el AUC dosis-normalizada de Bortezomib. Sin embargo, los valores medios de AUC dosis-normalizada se incrementaron en aproximadamente un 60% en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave y un monitoreo estricto (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

##### Insuficiencia renal

En un estudio farmacocinético en pacientes con insuficiencia renal que se clasificaron de acuerdo al CrCl en: normal (CrCl ≥60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=12), leve (CrCl= 40-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=10), moderada (CrCl= 20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=9), y grave (CrCl <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, n=3). También se incluyó un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis (n=8). Se administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m<sup>2</sup> de Bortezomib dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC y C<sub>máx</sub> dosis-normalizada) fue comparable entre todos los grupos (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con **BORATER®** se debe iniciar bajo la supervisión de un médico hematólogo especializado en la patología. **BORATER®** debe ser reconstituido por un profesional sanitario.

**Posología en el tratamiento de MM en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)**



**Monoterapia**

**BORATER®** se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de ASC dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de **BORATER®** después de una confirmación de una respuesta completa, y los que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con **BORATER®**. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

*Ajustes de la dosis durante el tratamiento y la reinstauración del tratamiento en monoterapia*

El tratamiento con **BORATER®** deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica grado 3 o hematológica grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante (ver **ADVERTENCIAS**). Resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con **BORATER®** con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m<sup>2</sup> deben reducirse a 1,0 mg/m<sup>2</sup>; 1,0 mg/m<sup>2</sup> debe reducirse a 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Si la toxicidad no se resuelve o reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con **BORATER®**, salvo que los efectos beneficiosos superen claramente los riesgos.

*Dolor neuropático y/o neuropatía periférica*

En los pacientes que presenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con Bortezomib, se adoptarán las medidas expuestas en la **Tabla 7**. Los pacientes con neuropatía severa preexistente solo podrán ser tratados con **BORATER®** tras una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

**Tabla 7: Modificaciones de la posología recomendada\* en caso de neuropatía relacionada con Bortezomib**

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la posología
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria [AVD]**)	Reducir <b>BORATER®</b> a 1,0 mg/m <sup>2</sup> o modificar la pauta de tratamiento de <b>BORATER®</b> a 1,3 mg/m <sup>2</sup> una vez a la semana
Grado 2 con dolor o grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD***)	Interrumpir el tratamiento con <b>BORATER®</b> hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de <b>BORATER®</b> a dosis reducida de 0,7 mg/m <sup>2</sup> una vez a la semana.
Grado 4 (eventos que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Suspender <b>BORATER®</b>

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

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

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

**Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada**

**BORATER®** se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de ASC, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m<sup>2</sup> el día 4 del ciclo de tratamiento con **BORATER®**, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de **BORATER®**.

Se pueden administrar hasta 8 ciclos siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento combinado. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara 8

ciclos más. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y sigan respondiendo.

Para más información con respecto a doxorubicina liposomal pegilada, consulte su prospecto.

**Combinación con dexametasona**

**BORATER®** se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de ASC, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

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

Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

Para más información con respecto a dexametasona, consulte su prospecto.

*Ajustes de la dosis del tratamiento combinado en los pacientes con MM en progresión*

Si desea información sobre los ajustes de la dosis de **BORATER®** en tratamiento combinado, siga las instrucciones para la modificación de la dosis que se describen para la monoterapia.

**Posología en pacientes con MM sin tratamiento previo y que no sean candidatos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos.**

**Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona**

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

Melfalán y prednisona se deben administrar ambos por vía oral en los días 1, 2, 3 y 4 de la primera semana de cada ciclo de tratamiento de **BORATER®**.

Se administran nueve ciclos de tratamiento de este tratamiento de combinación.

**Tabla 8: Posología recomendada para BORATER® en combinación con melfalán y prednisona**

<b>BORATER® dos veces a la semana (ciclos 1-4)</b>												
Semana	1			2			3	4		5		6
<b>BORATER®</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso
Melfalán (9 mg/m <sup>2</sup> ) Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--	--	--	Período de descanso
<b>BORATER® una vez a la semana (ciclos 5-9)</b>												
Semana	1			2			3	4		5		6
<b>BORATER®</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	--	Día 8	--	Período de descanso	Día 22	--	Día 29	--	Período de descanso
Melfalán (9 mg/m <sup>2</sup> ) Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--	--	--	Período de descanso

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

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

- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 70 \times 10^9/l$  y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $\geq 1,0 \times 10^9/l$ .
- Las toxicidades no hematológicas deben haber resuelto a grado 1 o situación basal.

**Tabla 9: Modificaciones de la dosis durante ciclos posteriores de tratamiento de BORATER® en combinación con melfalán y prednisona**

Toxicidad	Modificación de la dosis o retraso
<i>Toxicidad hematológica durante un ciclo:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>Si se observa en el ciclo previo neutropenia grado 4 prolongada, o trombocitopenia o trombocitopenia con sangrado.</li> </ul>	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el siguiente ciclo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>Si el recuento de plaquetas es <math>\leq 30 \times 10^9/l</math> o el RAN es <math>\leq 0,75 \times 10^9/l</math> en una dosis diaria de <b>BORATER®</b> (excepto en el día 1).</li> </ul>	Suspender el tratamiento con <b>BORATER®</b> .
<ul style="list-style-type: none"> <li>Si varias dosis de <b>BORATER®</b> son suspendidas en ciclos consecutivos debido a toxicidad (<math>\geq 3</math> dosis durante la administración de dos veces por semana o <math>\geq 2</math> dosis durante la administración semanal).</li> </ul>	Reducir la dosis de <b>BORATER®</b> en un nivel de dosis (de 1,3 mg/m <sup>2</sup> a 1 mg/m <sup>2</sup> , o de 1 mg/m <sup>2</sup> a 0,7 mg/m <sup>2</sup> ).
<i>Toxicidad no hematológica grado <math>\geq 3</math></i>	Suspender el tratamiento con <b>BORATER®</b> hasta que los síntomas de toxicidad hayan disminuido a grado 1 o al nivel basal. Luego, <b>BORATER®</b> puede ser reiniciado con una reducción de dosis de un nivel (de 1,3 mg/m <sup>2</sup> a 1 mg/m <sup>2</sup> , o de 1 mg/m <sup>2</sup> a 0,7 mg/m <sup>2</sup> ). Para el dolor neuropático relacionado con <b>BORATER®</b> y/o neuropatía periférica, mantener o modificar la dosis de <b>BORATER®</b> como se describe en la <b>Tabla 7</b> .

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

**Posología en pacientes con MM sin tratamiento previo y que sean candidatos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción)**

**Tratamiento de combinación con dexametasona**

**BORATER®** se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de ASC dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

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

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

**Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida**

**BORATER®** se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de ASC dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

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

Talidomida se administra por vía oral a dosis de 50 mg al día en los días 1-14, aumentando la dosis a 100 mg en caso de ser tolerado en los días 15-28 y posteriormente se puede aumentar la dosis a 200 mg al día a partir del ciclo 2 (ver **Tabla 10**).

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación. Se recomienda que los pacientes con al menos una respuesta parcial reciban dos ciclos adicionales.

**Tabla 10: Posología del tratamiento con **BORATER®** en combinación en pacientes con MM que tratados previamente y que sean candidatos para recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos**

<b>BORATER® + Dexametasona</b>	Ciclos 1 a 4			
	Semana	1	2	3
	<b>BORATER®</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso
Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	

<b>BORATER® + Dexametasona + Talidomida</b>	<b>Ciclo 1</b>				
	<b>Semana</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
	<b>BORATER®</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	Talidomida 50 mg	Diario	Diario	-	-
	Talidomida 100 mg <sup>a</sup>	-	-	Diario	Diario
	Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-
	<b>Ciclo 2 a 4<sup>b</sup></b>				
	<b>BORATER®</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	Talidomida 200 mg <sup>a</sup>	Diario	Diario	Diario	Diario
	Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-

<sup>a</sup> La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del ciclo 1 solo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.

<sup>b</sup> En pacientes que alcancen al menos una respuesta parcial después de 4 ciclos de tratamiento, se pueden administrar hasta 6 ciclos de tratamiento

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

Consultar la **Tabla 7** para los ajustes de dosis de **BORATER®** en caso de neuropatía.

Además, cuando **BORATER®** se administra en combinación con quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se debe considerar las reducciones de dosis de estos medicamentos de acuerdo con las recomendaciones de sus respectivos prospectos.

#### **Posología en pacientes con LCM sin tratamiento previo**

*Tratamiento de combinación con rituxumab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BtR-CAP)*

**BORATER®** (dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>) se administra por vía intravenosa o subcutánea en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina IV y prednisona oral (BtR-CAP) durante 6 ciclos de tratamiento de 3 semanas según se indica en la **Tabla 11**. **BORATER®** se administra primero, seguido por rituximab. **BORATER®** se administra dos veces a la semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido de un período de descanso de 10 días (días 12-21). En los pacientes que presenten una respuesta documentada por primera vez en el ciclo 6, se recomienda la administración de 2 ciclos adicionales de BtR-CAP. Deben transcurrir por lo menos 72 horas entre la administración de dosis consecutivas de **BORATER®**.

**Tabla 11: Pauta posológica para pacientes con Linfoma de células del manto sin tratamiento previo**

<b>BORATER® dos veces a la semana (Seis ciclos de 3 semanas)<sup>a</sup></b>								
<b>Semana</b>	<b>1</b>				<b>2</b>		<b>3</b>	
<b>BORATER®</b> (1,3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	Día 4	--	Día 8	Día 11	Período de descanso
Rituximab (375 mg/m <sup>2</sup> ) Ciclofosfamida (750 mg/m <sup>2</sup> ) Doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--			--	--	Período de descanso
Prednisona (100 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	--	--	Período de descanso

<sup>a</sup> La dosis puede continuar por 2 ciclos más (un total de 8 ciclos) si la respuesta se observa por primera vez en el ciclo 6.

*Lineamientos sobre la modificación de dosis de BORATER® administrado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona*

Antes del primer día de cada ciclo (otro que no sea el ciclo 1):

- El recuento de plaquetas debe ser al menos 100 x 10<sup>9</sup>/l y el RAN 1,5 x 10<sup>9</sup>/l
- El recuento de plaquetas debe ser al menos 75 x 10<sup>9</sup>/l en pacientes con infiltración de medula ósea o sequestro esplénico
- La hemoglobina debe ser al menos 8 g/dl (4,96 mmol/l)
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a grado 1 o situación inicial

El tratamiento con **BORATER®** deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad hematológica o no hematológica (excluyendo neuropatía) de grado 3. Ver **Tabla 12** por ajustes de dosis.

De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de G-CSF en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia

**Tabla 12: Modificaciones de la dosis durante el tratamiento en pacientes con Linfoma de células del manto sin tratamiento previo**

Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
<p><i>Toxicidad Hematológica:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropenia con fiebre grado <math>\geq 3</math>, neutropenia de más de 7 días de duración de grado 4 o <math>\leq 10 \times 10^9/l</math></li> </ul>	<p>Interrumpir el tratamiento de <b>BORATER®</b> por hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un RAN <math>\geq 0,75 \times 10^9/l</math> y un recuento de plaquetas <math>\geq 25 \times 10^9/l</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suspender <b>BORATER®</b> si la toxicidad no se resuelve después de haber interrumpido <b>BORATER®</b>.</li> <li>• Si la toxicidad se resuelve de manera tal que el paciente posee un RAN <math>\geq 0,75 \times 10^9/l</math> y un recuento de plaquetas <math>\geq 25 \times 10^9/l</math>, la dosis de <b>BORATER®</b> se debe reducir en 1 nivel de dosis (de <math>1,3 \text{ mg/m}^2</math> a <math>1 \text{ mg/m}^2</math>, o de <math>1 \text{ mg/m}^2</math> a <math>0,7 \text{ mg/m}^2</math>)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al día 1 de cada ciclo) de <b>BORATER®</b> el recuento de plaquetas es <math>&lt; 25 \times 10^9/l</math> o RAN <math>&lt; 0,75 \times 10^9/l</math></li> </ul>	<p>Se debe interrumpir el tratamiento de <b>BORATER®</b></p>
<p><i>Toxicidades no hematológicas</i> grado <math>\geq 3</math> consideradas relacionadas con <b>BORATER®</b></p>	<p>Interrumpir el tratamiento de <b>BORATER®</b> hasta que los síntomas de la toxicidad hayan resuelto a grado 2 o mejor. Después, se puede reiniciar el tratamiento con <b>BORATER®</b> con una reducción de un nivel de dosis (de <math>1,3 \text{ mg/m}^2</math> a <math>1 \text{ mg/m}^2</math>, o de <math>1 \text{ mg/m}^2</math> a <math>0,7 \text{ mg/m}^2</math>).</p> <p>Para el dolor neuropático y/o la neuropatía periférica relacionado con <b>BORATER®</b>, mantener o modificar <b>BORATER®</b> como se explica en la <b>Tabla 7</b>.</p>

Cuando **BORATER®** se administra en combinación quimioterápicos, en caso de aparición de toxicidades se deben considerar las reducciones de dosis de estos medicamentos de acuerdo con sus respectivos prospectos.

Para obtener información con respecto a rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, ver sus respectivos prospectos.

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

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

Los pacientes con Mieloma Múltiple que hayan respondido previamente al tratamiento con **BORATER®** (solo o en combinación) y tenido una recidiva por lo menos 6 meses después del tratamiento previo con **BORATER®**, pueden comenzar **BORATER®** en la última dosis tolerada. Los pacientes que repiten el tratamiento reciben **BORATER®** dos veces a la semana (días 1, 4, 8 y 11) cada tres semanas durante un máximo de 8 ciclos. Deben transcurrir por lo menos 72 horas entre la administración de dosis

consecutivas de **BORATER®**. **BORATER®** puede administrarse como único agente o en combinación con dexametasona.

La terapia con **BORATER®** debe ser suspendida al inicio de cualquier toxicidad grado 3 no hematológica o grado 4 hematológica excluyendo la neuropatía como se discute a continuación (Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**). Una vez que los síntomas de toxicidad han sido resueltos, la terapia con **BORATER®** se puede reanudar con una reducción de la dosis del 25% (de 1,3 mg/m<sup>2</sup> a 1 mg/m<sup>2</sup>, o de 1 mg/m<sup>2</sup> a 0,7 mg/m<sup>2</sup>). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con **BORATER®**, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

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

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

Los pacientes que experimenten una nueva neuropatía periférica o el empeoramiento de ésta durante el tratamiento con **BORATER®** pueden requerir disminución de la dosis y/o del esquema de dosis.

Los lineamientos de modificación de la dosis o del esquema para pacientes que experimenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados a **BORATER®** se muestran en la **Tabla 13**.

**Tabla 13: Modificación de la dosis recomendada para pacientes con dolor neuropático o neuropatía periférica motora o sensitiva relacionados a BORATER®**

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

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

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

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

#### **Poblaciones especiales**

##### **Posología en pacientes con insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren ajuste de la dosis inicial de **BORATER®**. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben iniciar el tratamiento con **BORATER®** con una dosis reducida de 0,7 mg/m<sup>2</sup> por inyección durante el primer ciclo, y se puede considerar un aumento de la dosis subsiguiente a 1,0 mg/m<sup>2</sup> o una reducción a 0,5 mg/m<sup>2</sup> en base a la tolerancia (ver **Tabla 14**).

**Tabla 14: Modificación de la dosis inicial recomendada de BORATER® en pacientes con insuficiencia hepática**

Insuficiencia hepática*	Nivel de Bilirrubina	Niveles de AST	Modificación de la Dosis Inicial
Leve	≤1,0x LSN	> LSN	Ninguna
	>1,0x–1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	>1,5x–3x LSN	Cualquiera	Reducir la dosis de <b>BORATER®</b> a 0,7 mg/m <sup>2</sup> en el primer ciclo. Considerar
Grave	>3x LSN	Cualquiera	



			un aumento de la dosis a 1,0 mg/m <sup>2</sup> o reducción a 0,5 mg/m <sup>2</sup> en los siguientes ciclos en base a la tolerancia.
--	--	--	--

AST: aspartato aminotransferasa. LSN: límite superior del rango normal.

\*De acuerdo a la clasificación NCI para clasificar la insuficiencia hepática (leve, moderada, grave).

#### **Posología en pacientes con insuficiencia renal**

La farmacocinética de Bortezomib no está afectada en la insuficiencia renal leve a moderada (ClCr >20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis. Se desconoce si la farmacocinética de Bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin diálisis (ClCr <20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Se debe administrar **BORATER®** después de la diálisis, ya que esta puede reducir las concentraciones de Bortezomib (ver **FARMACOCINÉTICA**).

#### **Posología en pacientes de edad avanzada**

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes de >65 años con MM o LCM.

No hay estudios sobre el uso de **BORATER®** en pacientes de edad avanzada con MM sin tratamiento previo y que sean candidatos para recibir quimioterapia en altas dosis seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.

En un estudio en LCM en pacientes sin tratamiento previo, el 42,9% y el 10,4% de los expuestos a **BORATER®** tenían 65-74 años y ≥75 años, respectivamente. En pacientes ≥75 años ambos regímenes, BtR-CAP y R-CHOP, fueron menos tolerados (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

#### **Población pediátrica**

La seguridad y eficacia de **BORATER®** no ha sido establecida en menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descriptos en **ACCIÓN FARMACOLÓGICA–Población pediátrica**, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

#### **Modo de administración**

**BORATER®** puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea. **BORATER®** no debe administrarse por otras vías. La administración por vía intratecal ha provocado la muerte.

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

#### **Inyección intravenosa**

La solución reconstituida de **BORATER®** 3,5 mg se administra en un bolo intravenoso de 3-5 segundos a través de un catéter intravenoso central o periférico, seguido de lavado con solución de cloruro de sodio (NaCl) 0,9% para inyectables. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

#### **Inyección Subcutánea**

En la administración subcutánea, los sitios de inyección (muslo o abdomen) deben ser rotados. La solución se debe inyectar en un ángulo de 45-90°. Cada inyección debe ser administrada alejada del sitio anterior y nunca en zonas sensibles, lesionadas, eritematosas o endurecidas.

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

Cuando **BORATER®** se administra en combinación de otros medicamentos, consulte los respectivos prospectos.

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

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

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

Diferentes volúmenes de NaCl 0,9% son utilizados para la reconstitución del producto según la vía de administración. La concentración de la solución reconstituida de **BORATER®** para la administración subcutánea (2,5 mg/ml) es mayor a la de administración intravenosa (1 mg/ml). **Dado que la**

concentración de la solución reconstituida varía según la vía de administración se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.

Cada frasco de **BORATER®** de 3,5 mg se debe reconstituir con el volumen de NaCl 0,9% que se describe a continuación en base a la vía de administración (Tabla 15):

**Tabla 15: Volúmenes de reconstitución y concentraciones finales para la administración intravenosa y subcutánea**

Vía de administración	<b>BORATER®</b> (mg/fco)	Diluyente (NaCl 0,9%)	Concentración final de <b>BORATER®</b> (mg/ml)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 ml	1 mg/ml
Subcutánea	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

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

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

$$\frac{\text{Dosis de BORATER® (mg/m}^2\text{) x ASC (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/ml}} = \text{Volumen total (ml) de BORATER® a ser administrado}$$
- **Administración subcutánea (2,5 mg/ml)**  

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

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

#### Estabilidad

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

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

#### CONTRAINDICACIONES

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

Bortezomib está contraindicado en pacientes con enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica.

Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, consultar los respectivos prospectos para contraindicaciones adicionales.

Bortezomib está contraindicado para la administración intratecal. Han ocurrido eventos fatales con la administración intratecal de Bortezomib.

#### ADVERTENCIAS

Cuando Bortezomib se administra en combinación de otros medicamentos, consulte los respectivos prospectos. Cuando se administre talidomida, se precisa una particular atención tanto a los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo (ver **PRECAUCIONES**).

#### Administración intratecal

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Bortezomib.

Bortezomib 3,5 mg polvo liofilizado para inyección se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Bortezomib no se debe administrar por vía intratecal.

#### Neuropatía periférica



El tratamiento con Bortezomib puede producir con gran frecuencia neuropatía periférica predominantemente sensorial; sin embargo, se han reportado casos de neuropatía periférica motora grave con o sin neuropatía periférica sensorial. La incidencia de la neuropatía periférica es mayor al comienzo del tratamiento, con un pico máximo durante el ciclo 5. Los pacientes con síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o sensación de ardor en pies y manos) y/o signos de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento de la neuropatía periférica (incluyendo grado  $\geq 3$ ) durante el tratamiento con Bortezomib. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar síntomas de neuropatía periférica, tales como sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad.

En un estudio Fase III de MM recurrente comparando Bortezomib subcutáneo con intravenoso, la incidencia de neuropatía periférica grado  $\geq 2$  fue del 24% para la vía subcutánea y del 41% para la intravenosa ( $p=0,0124$ ). Se produjo neuropatía periférica grado  $\geq 3$  en el 6% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% de los de tratamiento intravenoso ( $p=0,0264$ ). Puede considerarse la administración subcutánea en pacientes con neuropatía periférica preexistente o con riesgo elevado.

En caso de neuropatía o de agravamiento de una neuropatía periférica preexistente, se debe controlar la evolución neurológica y puede estar indicada una modificación de las dosis, esquema o un cambio a la vía de administración subcutánea. La neuropatía ha sido controlada con medidas de soporte y otros tratamientos.

Se debe considerar en los pacientes que experimenten neuropatía periférica o el empeoramiento de ésta durante el tratamiento con Bortezomib, la reducción de la dosis y/o un esquema de dosis menos intenso (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En un estudio de Fase III de MM recurrente de Bortezomib versus dexametasona, se observó mejoría o resolución de la neuropatía periférica en el 48% de los pacientes con neuropatía periférica grado  $\geq 2$  luego del ajuste de dosis o suspensión. Se vio mejoría o resolución de la neuropatía periférica en el 73% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a neuropatía grado  $\geq 2$  o que presentaron neuropatía periférica grado  $\geq 3$  en la Fase II del estudio de MM. La evolución a largo plazo de la neuropatía periférica no ha sido estudiada en LCM. Se debe valorar la conveniencia de controlar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía en pacientes que reciben Bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p. ej., talidomida) y considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, un componente de neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) podría contribuir a algunas reacciones adversas como hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del SNA y su contribución a dichos efectos adversos.

#### **Toxicidad hematológica**

El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios de pacientes con MM en recaída tratados con Bortezomib y con LCM tratados previamente con Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BtR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue la trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el día 11 de cada ciclo de tratamiento y en general se recuperó al nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media del recuento absoluto de plaquetas fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de MM en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM.

En el estudio de MM recurrente que comparó Bortezomib frente a dexametasona la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas basal como se muestra en la **Tabla 16**. La incidencia de sangrado (grado  $\geq 3$ ) fue del 2% en el grupo de Bortezomib y  $< 1\%$  en el de dexametasona.

#### **Tabla 16: Gravedad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento en el estudio de Bortezomib versus dexametasona en MM recurrente**

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

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

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

En pacientes con LCM (Estudio 10) hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia grado  $\geq 3$  en el grupo de tratamiento con Bortezomib (BtR-CAP) comparado con el de no tratados con Bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% con BtR-CAP y 5,0% con R-CHOP) y grado  $\geq 3$  (BtR-CAP: 4 pacientes [1,7%], RCHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo BtR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron transfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% del grupo R-CHOP. Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deben ser controlados antes de cada administración de Bortezomib, y el tratamiento suspendido cuando el recuento de plaquetas es <25.000/ $\mu$ l o, es  $\leq 30.000/\mu$ l cuando se administra en combinación con melfalán y prednisona (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se debe evaluar el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Se deben realizar hemogramas completos con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas durante todo el tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En pacientes con LCM se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y en general se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. La incidencia de neutropenia grado  $\geq 4$  fue del 70% en el grupo de BtR-CAP y del 52% en el de R-CHOP. La incidencia de neutropenia febril grado  $\geq 4$  fue del 5% en el grupo de BtR-CAP y del 6% en el R-CHOP. Se administró soporte con G-CSF al 78% de los pacientes del brazo BtR-CAP y al 61% del brazo R-CHOP.

Dado que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar G-CSF para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de G-CSF en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

#### Hipotensión

El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron leves a moderadas y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que presentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa) no tenían signos de hipotensión ortostática antes del inicio del mismo, y la mayoría requirió tratamiento. Una minoría presentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del SNA. Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos conocidos por estar asociados con la hipotensión y que presentan deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de los medicamentos antihipertensivos, hidratación y la administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

#### Toxicidad cardíaca

Durante la terapia con Bortezomib se ha observado desarrollo o exacerbación aguda de insuficiencia cardíaca congestiva y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), incluyendo

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

La retención de líquidos puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Los pacientes con factores de riesgo o con existencia de insuficiencia cardíaca deben ser controlados.

#### **Exploraciones complementarias del electrocardiograma**

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

#### **Toxicidad pulmonar**

Se ha observado, en pacientes en tratamiento con Bortezomib, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial o infiltración pulmonar. Algunos de estos eventos han sido fatales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En un estudio clínico, los primeros dos pacientes que recibieron dosis altas de citarabina (2 g/m<sup>2</sup> por día) por infusión continua con daunorubicina y Bortezomib durante 24 horas, para tratar recaídas de LMA, murieron en el curso del tratamiento debido a SDRA temprano y el estudio fue cerrado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 g/m<sup>2</sup> por día) por infusión continua, más de 24 horas.

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

En el caso de síntomas cardiopulmonares nuevos o agravados (p. ej., tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar según corresponda. Se debe considerar el balance beneficio/riesgo antes de continuar con el tratamiento con Bortezomib.

#### **Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)**

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

#### **Toxicidad gastrointestinal**

El tratamiento con Bortezomib puede provocar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (ver **REACCIONES ADVERSAS**), que a veces requieren el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos. Puede ocurrir íleo paralítico con poca frecuencia (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Por lo tanto, los pacientes que experimenten constipación deberán ser estrechamente monitoreados.

### **Síndrome de lisis tumoral**

Se reportaron casos de síndrome de lisis tumoral con el tratamiento con Bortezomib. Los pacientes con riesgo de lisis tumoral, aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento, deben ser monitoreados de cerca tomándose las precauciones adecuadas.

### **Toxicidad hepática**

En pacientes que recibieron Bortezomib con enfermedad grave subyacente y que recibían medicamentos concomitantes, se han notificado casos raros de falla hepática. Otros eventos hepáticos incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

### **Reactivación del virus herpes zóster**

Se debe considerar la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bortezomib.

En un estudio Fase III en pacientes con MM no tratados, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con Bortezomib + Melfalán + Prednisona comparado con Melfalán + Prednisona (14% versus 4% respectivamente).

En pacientes con LCM la incidencia de infección por herpes zoster fue del 6,7%, en el brazo BtR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

### **Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)**

Se han notificado casos muy raros con causalidad desconocida de la infección por el virus de John Cunningham (JC) que produjeron LMP y muerte en pacientes tratados con Bortezomib. Los pacientes diagnosticados de LMP habían recibido terapia inmunosupresora previamente o de forma concomitante. La mayoría de los casos fueron diagnosticados dentro de los 12 meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial se debe controlar a los pacientes de forma regular para identificar cualquier signo o síntoma neurológico nuevo o el empeoramiento de los ya existentes que puedan sugerir la presencia de LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, se debe derivar al paciente a un especialista en LMP. Se debe interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se diagnostica LMP.

### **Convulsiones**

Se han notificado convulsiones de forma poco frecuente en pacientes sin antecedentes de convulsiones o epilepsia. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

### **Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)**

Cuando rituximab se usa en combinación con Bortezomib se deben realizar estudios de detección del VHB antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes portadores de VHB y con antecedentes de hepatitis B se debe controlar los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y Bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral. Para más información consultar el prospecto de rituximab.

### **Medicamentos concomitantes**

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19 (ver **PRECAUCIONES**).

Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal (ver **PRECAUCIONES**).

### **Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos**

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

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones medicamentosas**

Los estudios *in vitro* indican que Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de Bortezomib, no es

de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.

#### ***Inhibidores del CYP3A4***

La administración concomitante de ketoconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición de Bortezomib en un 35% (IC 90%: 1,032-1,772) en 12 pacientes. Monitorear a los pacientes en busca de signos de toxicidad por Bortezomib y considerar una reducción de la dosis si Bortezomib debe ser administrado en combinación con un inhibidor potente del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, ritonavir).

#### ***Inhibidores del CYP2C19***

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

#### ***Inductores del CYP3A4***

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

La eficacia puede verse reducida cuando Bortezomib es administrado en combinación con inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan), por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de Bortezomib con inductores potentes del CYP3A4. La hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede disminuir la exposición al Bortezomib de forma no predecible y debe ser evitada.

#### ***Dexametasona***

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

#### ***Melfalán-prednisona***

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

#### ***Antidiabéticos orales***

Durante los estudios clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral, tratados con Bortezomib, pueden necesitar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

#### ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

##### ***Anticoncepción en hombre y mujeres***

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

##### ***Embarazo***

Embarazo Categoría D.

No se dispone de datos clínicos de Bortezomib en relación con la exposición durante el embarazo. No se ha investigado por completo el potencial teratógeno de Bortezomib.

Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo posnatal no se han efectuado.

Bortezomib no se debe utilizar durante el embarazo a menos que tras una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio se determine que la situación clínica de la paciente lo amerite.

Si Bortezomib es utilizado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras está recibiendo este medicamento, se debe advertir| sobre el riesgo potencial para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratógenos en humanos que causa defectos de nacimiento graves y potencialmente mortales. Talidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres en edad fértil a menos que se cumplan todas las condiciones del programa de prevención del embarazo de talidomida. Los pacientes que reciban Bortezomib en combinación con talidomida



deben adherirse al programa de prevención del embarazo de talidomida. Consultar el prospecto de talidomida para información adicional.

#### **Lactancia**

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

#### **Fertilidad**

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

#### **Uso en poblaciones específicas**

##### **Pacientes pediátricos**

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

##### **Pacientes de edad avanzada**

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

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

##### **Pacientes con insuficiencia renal**

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con MM. Se debe controlar estrictamente a los pacientes con insuficiencia renal (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA**).

##### **Pacientes con insuficiencia hepática**

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición de Bortezomib está aumentada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina  $\geq 1,5-3$  el límite superior normal [xLSN]) y grave (bilirrubina  $> 3xLSN$ ). La dosis de inicio debe ser reducida en estos pacientes y deben ser monitoreados estrechamente para identificar posibles toxicidades (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN Y FARMACOCINÉTICA**).

#### **Datos preclínicos de seguridad**

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

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

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

En la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* efectuada en células de ovario de hámster chino (OHC), Bortezomib presentó actividad clastógena (aberraciones estructurales de los cromosomas) en concentraciones de solo 3,125 µg/ml, las más bajas valoradas. Bortezomib no resultó genotóxico en la prueba de mutagenicidad *in vitro* (prueba de Ames) ni en el estudio de micronúcleos del ratón *in vivo*.

Estudios de toxicidad desarrollados en ratas y conejos, demuestran letalidad embrionofetal en dosis maternas tóxicas, pero sin toxicidad embrionofetal directa con dosis inferiores a las tóxicas para la madre.

No se han realizado estudios de fertilidad, pero en los estudios de toxicidad general se estudiaron los tejidos reproductivos. En el estudio de 6 meses sobre ratas, se observaron efectos degenerativos tanto

en los testículos, como en los ovarios. Por lo tanto, es probable que Bortezomib tenga un efecto potencial en la fertilidad masculina o femenina. No se han llevado a cabo estudios de desarrollo peri y posnatal.

En los estudios de toxicidad generales con ciclos múltiples realizados en ratas y monos, los órganos más sensibles fueron el aparato digestivo, en el que se observaron vómitos, diarrea o ambos; los tejidos hematopoyético y linfático, con citopenias en sangre periférica, atrofia del tejido linfático e hipocelularidad hematopoyética de la médula ósea; neuropatía periférica (observada en monos, ratones y perros) de los axones nerviosos sensitivos; y cambios renales leves. Tras la interrupción del tratamiento, todos estos órganos diana presentaron recuperación parcial o total.

En base a los estudios en animales, el paso de Bortezomib a través de la barrera hematoencefálica parece ser limitada, y si la hubiera, la importancia en humanos es desconocida.

Estudios farmacológicos de seguridad cardiovascular en monos y perros, muestran que dosis intravenosas aproximadamente dos a tres veces la dosis clínica recomendada en mg/m<sup>2</sup>, se asocian con aumentos del ritmo cardíaco, disminuciones en contractibilidad, hipotensión y muerte. En los perros, la disminución de contractilidad cardíaca y la hipotensión respondieron a la intervención aguda con agentes inotrópicos positivos o agentes hipertensores. Además, en estudios en perros, se observó un aumento leve en el intervalo QT corregido.

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

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

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

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

A continuación, se enumeran en la **Tabla 17** las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La **Tabla 17** se ha generado usando la Versión 14.1 de MedDRA.

Se han incluido también las reacciones adversas poscomercialización no observadas durante los estudios clínicos.

### **Mieloma Múltiple**

Las siguientes reacciones adversas en la **Tabla 17**, fueron consideradas por los investigadores como al menos probable o posiblemente relacionadas con Bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m<sup>2</sup> e incluidos en la **Tabla 17**. En total, Bortezomib fue administrado para el tratamiento del MM en 3974 pacientes.

**Tabla 17: Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Bortezomib en estudios clínicos y todas las reacciones adversas poscomercialización, independientemente de la indicación<sup>#</sup>**

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 posviral
Neoplasias benignas, malignas y no Especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, Leucemia plasmocítica, Carcinoma de células renales, Masa, Micosis fungoide, Neoplasia benigna*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Frecuentes	Leucopenia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*, Neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica#
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, Trastorno plaquetario NE, Microangiopatía trombótica (incluyendo Púrpura trombocitopénica)#, Trastorno sanguíneo NE, Diátesis hemorrágica, Infiltración linfocítica
Trastornos del Sistema inmunológico	Poco frecuentes	Angioedema#, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por inmunocomplejos de tipo III
Trastornos endócrinos	Poco frecuentes	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	Temblor, Neuropatía periférica sensitivo-motora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible#, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia posherpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cialgia, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía, Síndrome de Guillan-Barré#, Polineuropatía desmielinizante#
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Chalazion#, Blefaritis#, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica#, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco#, Paro cardiorrespiratorio*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), <i>Torsade de pointes</i> , Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Paro sinusal
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular#, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolismo periférico, Linfedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar#, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, Síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta,

		Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, Vómitos*, Diarrea*, Constipación
	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#, Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Dermatitis*, 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 decúbito#, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético*
	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal*
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del	Poco	Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil

aparato reproductor y de la mama	frecuentes	
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, Malestar*
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general*, Edema facial*, Reacción en el lugar de inyección*, Trastorno de las mucosas*, Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación*, Complicación relacionada con el catéter*, Cambio en la sed*, Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal*, Dolor en el lugar de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Falla multiorgánica, Hemorragia en el lugar de inyección*, Hernia (incluyendo de hiato)*, Deterioro de la cicatrización*, Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Aumento de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteración del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

\* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

# Reacción adversa poscomercialización independientemente de la indicación

### **Linfoma de Células del Manto**

El perfil de seguridad de Bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m<sup>2</sup> en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BtR-CAP) frente a 242 tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R-CHOP] fue relativamente consistente con el observado en pacientes con MM con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (BtR-CAP) fueron infección por HVB (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos eventos en ambos brazos es indicativa de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a Bortezomib. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en MM, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un ≥5% superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar.

A continuación, en la **Tabla 18**, se incluyen las reacciones adversas identificadas con una incidencia ≥1%, incidencia similar o superior en el brazo BtR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo BtR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas

en el brazo BtR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con Bortezomib en base a datos históricos en los estudios de MM.

Se incluyen las reacciones adversas clasificadas según el sistema de clasificación de órganos y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. La **Tabla 18** se ha generado usando la Versión 16 de MedDRA.

**Tabla 18: Reacciones adversas en pacientes con LCM  
tratados con BtR-CAP en un estudio clínico**

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Infección por virus herpes*, Infecciones bacterianas*, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Infección fúngica*, Herpes simple*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, infección*, Bronconeumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, Neutropenia febril, Neutropenia*, Leucopenia*, Anemia*, Linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	Hipopotasemia*, Glucemia anormal*, Hiponatremia*, Diabetes mellitus*, Retención de líquidos
	Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y Alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Encefalopatía*, Neuropatía periférica sensitivo-motora, Mareo*, Disgeusia*, Neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Arritmia*, Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Isquemia miocárdica, Disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, Hipotensión*, Hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Tos*, Hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de Distrés respiratorio agudo, Embolismo pulmonar, Neumonitis, Hipertensión pulmonar, Edema pulmonar (incluyendo agudo)

Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas y Vómitos*, Diarrea*, Estomatitis*, Constipación
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Distensión abdominal, Dispepsia, Dolor orofaríngeo*, Gastritis*, Úlceras bucales*, Molestias abdominales, Disfagia, Inflamación gastrointestinal*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i> )*
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Trastorno capilar*
	Frecuentes	Prurito*, Dermatitis*, Exantema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Espasmos musculares*, Dolor musculoesquelético*, Dolor de las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Infección urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia*, Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Reacción en el lugar de inyección*, Malestar*
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Hiperbilirrubinemia*, Análisis de proteínas anormal*, Adelgazamiento, Aumento de peso

\* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### **Reactivación del virus Herpes zóster**

##### *Mieloma Múltiple*

Se administró profilaxis antiviral al 26% de los pacientes de la rama Bt+M+P. La incidencia de herpes zóster en el grupo de tratamiento Bt+M+P fue del 17% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3% en los que sí la recibieron.

##### *Linfoma de Células del Manto*

Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57%) en el brazo BtR-CAP. La incidencia de herpes zóster en el grupo de tratamiento BtR-CAP fue del 10,7% en los que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3,6% en los que sí la recibieron (ver **ADVERTENCIAS**).

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

##### *Linfoma de Células del Manto*

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

#### **Neuropatía periférica en tratamientos en combinación**

##### *Mieloma Múltiple*

En los estudios en los que Bortezomib fue administrado como tratamiento de inducción en combinación con dexametasona (Estudio 2) y dexametasona-talidomida (Estudio 3), la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes en combinación se presenta en la siguiente **Tabla 19**:

**Tabla 19: Incidencia de neuropatía periférica por toxicidad durante el tratamiento de inducción e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica**

	Estudio 2		Estudio 3	
	VAD (N=239)	BtDx (N=239)	TDx (N=126)	BtDx (N=130)

Incidencia de NP (%)				
Todos los grados de NP	3	15	12	45
≥ grado 2 NP	1	10	2	31
≥ grado 3 NP	< 1	5	0	5
Interrupción por NP (%)	< 1	2	1	5

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

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

#### *Linfoma de Células del Manto*

En el Estudio 10 en que Bortezomib se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (R-CAP), la incidencia de neuropatía periférica en las combinaciones se presenta en la **Tabla 20** a continuación:

**Tabla 20: Incidencia de neuropatía periférica en el Estudio 10 por toxicidad e interrupción del tratamiento debido a neuropatía periférica.**

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

BtR-CAP = Bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona; R-CHOP = rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona; NP = Neuropatía periférica Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, y neuropatía periférica sensitivo-motora.

#### **Pacientes de edad avanzada con LCM**

El 42,9% y el 10,4% de los pacientes en el brazo BtR-CAP estaban en un rango de 65-74 años y ≥75 años, respectivamente. Aunque en ≥75 años, los regímenes BtR-CAP y R-CHOP fueron menos tolerados, la tasa de reacciones adversas graves con BtR-CAP fue de 68% comparado con 42% con R-CHOP.

#### **Diferencias notables en el perfil de seguridad de Bortezomib administrado por vía subcutánea frente a la vía intravenosa en monoterapia**

En un estudio Fase III, los pacientes que recibieron Bortezomib por vía subcutánea en comparación con los que recibieron por vía intravenosa, presentaron un 13% menos de incidencia global de reacciones adversas de toxicidad grado ≥3 durante el tratamiento, así como una incidencia un 5% menor de suspensión de Bortezomib. La incidencia global de diarrea, dolor gastrointestinal y abdominal, astenia, infecciones de las vías respiratorias altas y neuropatías periféricas fue un 12-15% menor en el grupo de tratamiento subcutáneo que en el grupo de tratamiento intravenoso. Además, la incidencia de neuropatías periféricas de grado ≥3 fue un 10% menor, y la tasa de abandonos por neuropatías periféricas fue un 8% menor en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el de tratamiento intravenoso.

El 6% de los pacientes tuvo una reacción adversa local a la administración subcutánea, en su mayoría eritema. Los casos se resolvieron en una mediana de 6 días y solo fue necesario modificar la dosis en 2 pacientes. Dos (1%) de los pacientes presentaron reacciones graves; un caso de prurito y un caso de eritema.

La incidencia de muerte durante el tratamiento fue del 5% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 7% de los del grupo de tratamiento intravenoso. La incidencia de muerte por progresión de la enfermedad fue del 18% en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 9% en el grupo intravenoso.

#### **Retratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple en recaída**

En un estudio en el que el retratamiento con Bortezomib fue administrado a 130 pacientes con MM en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía Bortezomib, las reacciones adversas más frecuentes de todos los grados que aparecieron en al menos el 25% de los pacientes fueron trombocitopenia (55%), neuropatía (40%), anemia (37%), diarrea (35%) y constipación

(28%). Todos los grados de neuropatía periférica y neuropatía periférica grado  $\geq 3$  se observaron en un 40% y un 8,5% de los pacientes, respectivamente.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con Bortezomib.

En humanos, se han reportado desenlaces fatales luego de la administración de más de dos veces la dosis terapéutica recomendada que fueron asociados con un inicio agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia. En el evento de una sobredosis, se deben monitorear los signos vitales del paciente y proveer el cuidado apropiado para mantener la tensión arterial (como líquidos, hipertensores y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal.

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

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

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

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

### **CONSERVACIÓN**

**BORATER®**, *Polvo Liofilizado para Inyección*, debe ser almacenado a temperatura menor a  $25^{\circ}\text{C}$ .

### **PRESENTACIÓN**

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**  
**CERTIFICADO N° 57.366**

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

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO EN:** Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-40295095 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 33 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.06.06 17:36:52 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.06 17:36:54 -03:00





**BORATER®**  
**BORTEZOMIB 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

---

**PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**BORATER®**  
**BORTEZOMIB 3,5 mg**  
*Polvo liofilizado para inyección*

**Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.**

- Conserve esta información, ya que quizás necesite leerla nuevamente.
- Si tiene alguna duda, CONSULTE A SU MÉDICO.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.
- Informe a su médico si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier otro efecto adverso no mencionado en esta información.

**1. ¿Qué es BORATER® y para qué se utiliza?**

**BORATER®** contiene el principio activo Bortezomib, un “inhibidor proteasómico”. Los proteasomas juegan un papel importante en el control del funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer, interfiriendo con su funcionamiento.

**BORATER®** se utiliza en el tratamiento de pacientes mayores de 18 años con Mieloma Múltiple (un cáncer de la médula ósea):

- Solo o junto con los medicamentos doxorubicina liposomal pegilada o dexametasona, en pacientes cuya enfermedad está empeorando (en progresión) después de recibir al menos un tratamiento previo y en aquellos en que el trasplante de células precursoras de la sangre no funcionó o no es adecuado.
- En combinación con los medicamentos melfalán y prednisona, en pacientes cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y no sea adecuado que reciban altas dosis de quimioterapia previa a un trasplante de células precursoras de la sangre.
- En combinación con los medicamentos dexametasona o dexametasona junto con talidomida, en pacientes cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y que reciben altas dosis de quimioterapia previa a un trasplante de células precursoras de la sangre (tratamiento de inducción).

**BORATER®** se utiliza en el tratamiento de pacientes con Linfoma de células del manto (un cáncer de los ganglios linfáticos) en combinación con rituximab, ciclosfosfamida, doxorubicina y prednisona, en pacientes mayores de 18 años cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y en aquellos en que no se considera apropiado un trasplante de células precursoras de la sangre.

**2. ¿Qué necesita saber antes de empezar a utilizar BORATER®?**

**No utilice BORATER® si:**

- Es alérgico (hipersensible) al Bortezomib o a cualquiera de los demás componentes de **BORATER®**, incluidos en el **ítem 7**.
- Si tiene problemas graves cardíacos o pulmonares.

**Tenga especial cuidado con BORATER®.**

Informe a su médico si presenta:

- Número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Hemorragias y/o bajo número de plaquetas en sangre.
- Diarrea, constipación, náuseas o vómitos.
- Antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento.
- Problemas renales.

- Problemas hepáticos como insuficiencia hepática de moderada a grave.
- Entumecimiento, hormigueos o dolor de las manos o pies (neuropatía) en el pasado.
- Problemas cardíacos o presión alta.
- Dificultad para respirar o tos.
- Convulsiones.
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido en el cuerpo).
- Síndrome de lisis tumoral, como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión y dificultad para respirar.
- Pérdida de memoria, alteraciones del pensamiento, dificultad caminar o pérdida de visión. Pueden ser signos de una infección grave del cerebro y su médico puede aconsejar realizar más pruebas y hacer un seguimiento.

Deberá realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con **BORATER®** para comprobar el recuento de las células de la sangre.

Si tiene Linfoma de Células del Manto y se le administra rituximab junto con **BORATER®** debe informar a su médico:

- si cree que tiene o ha tenido hepatitis. En unos pocos casos, los pacientes que han tenido hepatitis B pueden tener una reactivación del virus con nuevos episodios de hepatitis que pueden resultar fatales. Si tiene antecedentes de infección por hepatitis B usted será controlado exhaustivamente por su médico para detectar si hay signos de hepatitis B activa.

**BORATER®** no se debe utilizar en niños y adolescentes debido a que aún no se conoce el efecto en estos.

Antes de empezar el tratamiento con **BORATER®** y otros medicamentos que se dan al mismo tiempo, lea todos los prospectos.

Cuando utilice talidomida, se debe prestar especial atención a la realización de pruebas de embarazo y a las medidas de prevención (ver **Embarazo y Lactancia** en esta sección).

#### **Uso de otros medicamentos:**

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

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 infección por VIH.
- Rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias.
- Carbamazepina, fenitoína o fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia o convulsiones.
- Hierba de San Juan, utilizada para la depresión u otras indicaciones.
- Antidiabéticos orales.

#### **Embarazo y lactancia:**

No debe utilizar **BORATER®** si está embarazada a no ser que sea claramente necesario.

Tanto los hombres como las mujeres que usan **BORATER®** deben utilizar anticonceptivos eficaces durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, quedara embarazada, informe inmediatamente a su médico.

No debe amamantar mientras esté utilizando **BORATER®**. Consulte a su médico cuando es seguro reiniciar la lactancia después de terminar el tratamiento.

Talidomida causa defectos de nacimiento y muerte del feto. Cuando **BORATER®** se administre en combinación con talidomida se debe seguir el programa de prevención del embarazo de talidomida (consultar el prospecto de talidomida).

### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **3. ¿Cómo utilizar **BORATER®**?**

Su médico le indicará la dosis de **BORATER®** de acuerdo a su altura y peso (superficie corporal). La dosis de inicio habitual es de 1,3 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal dos veces a la semana.

Su médico puede modificar la dosis y el número total de ciclos dependiendo de su respuesta al tratamiento, de la aparición de ciertos efectos adversos y de su situación de base (por ejemplo, problemas hepáticos).

**BORATER®** puede ser administrado en 2 formas: inyección subcutánea o intravenosa (IV).

- **BORATER®** es inyectado en forma subcutánea debajo de la piel.
- **BORATER®** es inyectado en una vena.
- **BORATER®** está contraindicado para la administración intratecal.

**BORATER®** puede ser dado como parte de una terapia de combinación o solo. Como muchos medicamentos para el cáncer, **BORATER®** es dado en ciclos. Un ciclo de terapia usualmente incluye un número de semanas en el que usted recibirá la droga y otras en las que descansará y no recibirá la medicación. La duración y el número de ciclos (semanas) depende de varios factores, incluyendo como responde el paciente al tratamiento y si ocurren efectos adversos.

Su médico discutirá su plan de tratamiento con usted. Su médico también le hablará sobre qué forma de recibir **BORATER®** (subcutánea o intravenosa) es mejor para usted. El esquema y dosis es el mismo para ambos.

#### **Si recibe más **BORATER®** del que debe**

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

### **4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **BORATER®**?**

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

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

- Calambres musculares, debilidad muscular,
- Confusión, pérdida o alteraciones de la visión, ceguera, convulsiones, dolores de cabeza,
- Dificultad para respirar, hinchazón de los pies o alteraciones del ritmo cardíaco, presión arterial alta, cansancio, desmayo,
- Tos y dificultad respiratoria u opresión en el pecho.

El tratamiento con **BORATER®** 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 **BORATER®**. Puede experimentar una reducción en el número de:

- Plaquetas, que le puede hacer ser más propenso a la aparición de hematomas (moretones), hemorragia sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de intestino, estómago, boca y encías o hemorragia en el cerebro o hemorragia del hígado),
- Glóbulos rojos, que puede causar anemia, con síntomas como cansancio y palidez,
- Glóbulos blancos, que le puede hacer ser más propenso a infecciones o síntomas parecidos a los de la gripe.

Si se le administra **BORATER®** para el tratamiento de Mieloma Múltiple los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

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

- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en un nervio
- Reducción en el número de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos (ver arriba)
- Fiebre
- Náuseas, vómito, pérdida de apetito
- Constipación con o sin distensión (puede ser grave)
- Diarrea, si aparece es importante que tome más agua de lo habitual. Su médico puede indicarle otro medicamento para controlar la diarrea.
- Cansancio, sensación de debilidad
- Dolor muscular, dolor óseo

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

- Tensión arterial baja, descenso repentino de la tensión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Tensión arterial alta
- Disminución del funcionamiento de los riñones
- Malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento
- Erupciones cutáneas
- Dolor de cabeza
- Escalofríos
- Infecciones, incluidas neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con expectoración, enfermedad gripal
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Dolor en el pecho o dificultad al respirar haciendo ejercicio
- Picazón de piel, bultos en la piel o piel seca
- Rubor facial o rotura de capilares pequeños
- Enrojecimiento de la piel
- Deshidratación
- Ardor de estómago, hinchazón, eructos, flatulencias, dolor de estómago, hemorragias intestinales o estomacales
- Alteración de la función hepática
- Llagas en la boca o labio, boca seca, úlceras en la boca o dolor de garganta
- Pérdida de peso, pérdida del gusto
- Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades
- Visión borrosa
- Conjuntivitis
- Hemorragias nasales
- Dificultad para dormir, sudoración, ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo deprimido, desasosiego o agitación, cambios en su estado mental, desorientación
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo

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

- Insuficiencia cardíaca, dolor de pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Falla renal
- Inflamación de una vena (flebitis), coágulos de sangre en las venas y los pulmones
- Circulación insuficiente

- Inflamación de la membrana que recubre el corazón (pericarditis) o fluido alrededor del corazón
- Alteraciones de la coagulación sanguínea
- Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído y celulitis
- Deposiciones sanguinolentas o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina
- Trastornos cerebrovasculares
- Parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o disminución de la sensibilidad, tacto, oído, gusto u olfato, trastornos de la atención, temblores
- Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies, y de la mandíbula
- Obstrucción bronquial, dificultad para respirar, falta de aire en reposo o al hacer ejercicio, respiración ruidosa, disminución del oxígeno en sangre, respiración superficial o con pausas, respiración jadeante
- Hipo, trastornos del habla
- Aumento o disminución de la producción de orina por lesión renal, dolor al orinar, orina con sangre o proteínas, retención de líquidos
- Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria
- Hipersensibilidad
- Pérdida de audición, sordera o zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Alteraciones hormonales que pueden afectar a la absorción de sodio y agua del organismo
- Hiperactividad de la glándula tiroides
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a la acción de la insulina
- Irritación o inflamación ocular, dolor de ojos, ojos secos, infecciones oculares, quiste en el párpado (chalazión), párpados enrojecidos e hinchados, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo
- Hinchazón de ganglios linfáticos
- Rigidez de las articulaciones o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle
- Pérdida del pelo, textura anormal del pelo
- Reacciones alérgicas
- Enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección
- Dolor en la boca
- Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, alteraciones de los movimientos intestinales (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos con sangre
- Infecciones cutáneas
- Infecciones por bacterias y virus
- Infección dental
- Inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares
- Dolor de los genitales, problemas para lograr una erección
- Aumento de peso
- Sed
- Hepatitis
- Trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección
- Reacciones cutáneas que pueden ser graves y poner en riesgo la vida, úlceras cutáneas
- Hematomas, caídas y heridas

- Inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que pueden aparecer como pequeños puntos de color rojo o púrpura (normalmente en las piernas) hasta grandes manchas semejantes a hematomas bajo la piel o el tejido.
- Quistes benignos
- Un trastorno grave y reversible en el cerebro que incluye convulsiones, presión arterial alta, dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de la visión (Síndrome de encefalopatía posterior reversible).

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

- Problemas cardíacos, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho
- Inflamación de los nervios grave, que puede causar parálisis y dificultad respiratoria (síndrome de Guillain-Barré)
- Rubor
- Decoloración de las venas
- Inflamación de los nervios espinales
- Problemas en los oídos, hemorragia del oído
- Hipoactividad de la glándula tiroides
- Obstrucción de las venas hepáticas (Síndrome de Budd–Chiari)
- Cambios o alteraciones de la función intestinal
- Hemorragia cerebral
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picazón intensa de la piel o lesiones cutáneas, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos de las mamas
- Desgarro vaginal
- Inflamación de los genitales
- Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol
- Pérdida de masa corporal
- Aumento del apetito
- Fístula
- Acumulación de líquido en las articulaciones
- Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales)
- Fracturas
- Destrucción de las fibras musculares que pueden provocar complicaciones renales
- Aumento del tamaño del hígado, hemorragia del hígado
- Cáncer de riñón
- Enfermedad de la piel parecida a la psoriasis
- Cáncer de piel
- Palidez de la piel
- Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre
- Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica)
- Reacción anormal a las transfusiones de sangre
- Pérdida parcial o total de la visión
- Pérdida de libido
- Salivación excesiva
- Ojos saltones
- Sensibilidad a la luz
- Respiración acelerada
- Dolor rectal

- Cálculos biliares
- Hernia
- Heridas
- Uñas débiles o quebradizas
- Depósitos anormales de proteínas en órganos vitales
- Coma
- Úlceras intestinales
- Falla multiorgánica
- Muerte

Si se le administra **BORATER®** junto con otros medicamentos para el tratamiento de Linfoma de Células del Manto los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

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

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

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

- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Infección por virus Herpes
- Infecciones por bacterias y virus
- Infecciones respiratorias, bronquitis, tos con expectoración mucosa, enfermedad gripal
- Infecciones por hongos
- Hipersensibilidad (reacción alérgica)
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a la acción de la insulina
- Retención de líquidos
- Dificultad para dormir
- Pérdida del conocimiento
- Alteración del nivel de conciencia, confusión
- Mareos
- Aumento del ritmo cardíaco, tensión arterial alta, sudores
- Visión anormal, visión borrosa
- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor o malestar en el pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Tensión arterial alta o baja
- Descenso repentino de la tensión arterial cuando se está de pie que podría dar lugar a desmayos
- Dificultad al respirar con el ejercicio
- Tos
- Hipo
- Zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Hemorragia de intestino o estómago



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

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

- Hepatitis
- Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picazón intensa de la piel o lesiones cutáneas, hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos del movimiento, parálisis, temblores
- Vértigo
- Pérdida de audición, sordera
- Obstrucción bronquial, dificultad para respirar, falta de aire en reposo o al hacer ejercicio, respiración superficial o con pausas, respiración jadeante
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Quiste en el párpado (chalazion), párpados enrojecidos e hinchados

**Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)**

- Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica)
- Inflamación de los nervios grave, que puede causar parálisis y dificultad respiratoria (síndrome de Guillain-Barré)

Estas no son todas las reacciones adversas de **BORATER®**. Consulte a su médico para obtener mayor información.

**5. Sobredosificación con BORATER®**

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con Bortezomib.

En humanos, la sobredosificación fue asociada con un inicio agudo de hipotensión sintomático y trombocitopenia. En el caso de sobredosis, se deben monitorear los signos vitales del paciente y proveerse un cuidado apropiado para mantener la tensión arterial (como líquidos, hipertensores y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal.

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



**BORATER®**  
**BORTEZOMIB 3,5 mg**  
Polvo liofilizado para inyección

- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

**6. Conservación de BORATER®**

Conservar a temperatura menor a 25°C en el envase original protegido de la luz.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento.

**BORATER®** reconstituido debe ser administrado dentro de las 8 horas de preparación. Cuando se reconstituye según las instrucciones, **BORATER®** puede ser almacenado a 25°C. El producto reconstituido puede ser almacenado en el frasco original y/o jeringa hasta el momento de la administración.

**7. Información adicional de BORATER®**

**Composición**

El principio activo de **BORATER®** es Bortezomib. Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib. El otro componente es manitol.

**Presentación**

**BORATER®** se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

*Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email:*

*[fvj.argentina@tuteurgroup.com](mailto:fvj.argentina@tuteurgroup.com)*

*o 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*

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**TUTEUR Puentes:** Servicio de asistencia al paciente

Si necesitás orientación, asesoramiento o tramitar el acceso a la medicación indicada por tu médico, comunicate al 0800-333-3551.

[www.tuteurpuentes.com](http://www.tuteurpuentes.com)

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.  
CERTIFICADO N° 57.366**

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

**TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:** Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**ELABORADO EN:** Palpa 2862, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2023-40295095 INf PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2023.06.06 17:37:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2023.06.06 17:37:06 -03:00