



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número: DI-2022-2157-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 21 de Marzo de 2022

Referencia: 1-0047-2000-000320-19-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000320-19-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

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

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BORTEZOMIB LAFEDAR y nombre/s genérico/s BORTEZOMIB , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.) .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 01/02/2022 11:32:19, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION06.PDF / 0 - 01/02/2022 11:32:19, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 22/11/2019 08:59:11, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 22/11/2019 08:59:11 .

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

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000320-19-6

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.03.21 13:54:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.21 13:54:05 -03:00



Proyecto de Rótulo: envase secundario

Presentación: estuche conteniendo 1 frasco ampolla.

BORTEZOMIB LAFEDAR

Bortezomib 3,5 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Uso Intravenoso o Subcutáneo

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina



Fórmula

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

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°.....



Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, protegido de la luz. Una vez reconstituido conservar hasta 8 horas a 25°C.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

Nota: Este mismo proyecto de rótulo será utilizado para cajas conteniendo 100 frascos, siendo esta última de uso hospitalario exclusivo.



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BORTEZOMIB LAFEDAR

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Cada frasco ampolla contiene

Bortezomib 3,5 mg como ingrediente activo. Excipientes: Manitol.

Lea esta información antes de comenzar a tomar este medicamento, aun cuando simplemente haya repetido la receta (o antes de empezar a usarlo y cada vez que renueve su receta). Puede haber información nueva (o alguna información puede haber cambiado).

Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una “receta médica”, u otra condición de venta según corresponda.

Conserve este prospecto, puede tener que volver a leerlo más tarde.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico.



Contenido del prospecto

- 1.Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto.
2. Qué es BORTEZOMIB LAFEDAR y para qué se utiliza.
3. Qué es lo que debo saber antes de usar BORTEZOMIB LAFEDAR y durante el tratamiento.
4. Cómo debo usar BORTEZOMIB LAFEDAR.
5. Cuáles son los efectos adversos que puede tener BORTEZOMIB LAFEDAR.
6. Cómo debo conservar BORTEZOMIB LAFEDAR.
7. Información adicional.

1.Cuál es la información más importante que debo saber sobre este producto.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si presenta lo siguiente:

- Número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Problemas de hemorragia y/o bajo número de plaquetas en sangre.
- Diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos.
- Antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento.
- Problemas de riñón.
- Problemas de hígado de moderados a graves.
- Entumecimiento, hormigueos o dolor de las manos o pies (neuropatía) en el pasado.
- Problemas de corazón o con su presión sanguínea.
- Dificultad para respirar o tos.
- Convulsiones.
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendiendo por el cuerpo).
- Síntomas de 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 para andar 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.



Tendrá que hacerse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con BORTEZOMIB LAFEDAR para comprobar el recuento de células de la sangre de forma regular.

Debe informar a su médico si tiene linfoma de células del manto y se le administra rituximab conjuntamente con BORTEZOMIB LAFEDAR:

- Si cree que tiene en la actualidad o ha tenido en el pasado infección de hepatitis. En unos pocos casos, pacientes que han tenido hepatitis B pueden tener ataques repetidos 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.

Antes de empezar el tratamiento con BORTEZOMIB LAFEDAR, debe leer los prospectos de todos los medicamentos que tiene que tomar en combinación con BORTEZOMIB LAFEDAR para consultar la información relacionada con las medidas de prevención (ver Embarazo y Lactancia).

Si se encuentra en alguna de estas circunstancias, avise a su médico antes de empezar a tomar BORTEZOMIB LAFEDAR.

2. Qué es BORTEZOMIB LAFEDAR y para qué se utiliza

BORTEZOMIB LAFEDAR contiene el principio activo Bortezomib, un “inhibidor proteosómico”. Los proteosomas juegan un papel importante en controlar el funcionamiento y crecimiento de las células. Bortezomib puede destruir las células del cáncer, interfiriendo con su funcionamiento.

BORTEZOMIB LAFEDAR se utiliza en el tratamiento del mieloma múltiple (un cáncer de la médula ósea) en pacientes mayores de 18 años:

- BORTEZOMIB LAFEDAR se utiliza en el tratamiento del linfoma de células del manto (un tipo de cáncer que afecta a los ganglios linfáticos) en pacientes de 18 años o mayores, en pacientes cuya enfermedad ha sido tratada previamente al menos una vez.

3. Qué es lo que debo saber antes de usar BORTEZOMIB LAFEDAR y durante el tratamiento

No use BORTEZOMIB LAFEDAR



-Si es alérgico bortezomib, al boro o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

- Si tiene ciertos problemas de pulmón o de corazón graves.

Qué debo informar a mi médico antes de usar BORTEZOMIB LAFEDAR

Antes de tomar BORTEZOMIB LAFEDAR, dígame a su médico si:

- tiene problemas en el hígado, riñón o corazón.
- tiene otro problema de salud.
- tiene alguna alergia o tuvo alergias alguna vez.
- está embarazada o planea quedar embarazada.
- está amamantando.

Niños y adolescentes

BORTEZOMIB LAFEDAR no debe usarse en niños y adolescentes porque no se sabe cómo les afectará el medicamento

Embarazo y lactancia

No debe usar BORTEZOMIB LAFEDAR si está embarazada a no ser que sea claramente necesario.

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

No debe dar el pecho mientras esté usando BORTEZOMIB LAFEDAR. Consulte a su médico cuándo es seguro reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.

La talidomida causa efectos de nacimiento y muerte del feto. Cuando BORTEZOMIB LAFEDAR se administre en combinación con talidomida debe seguirse el programa de prevención del embarazo de la talidomida (consultar prospecto de talidomida).

Uso de BORTEZOMIB LAFEDAR con otros medicamentos

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



- Ketoconazol, para tratar infecciones por hongos.
- Ritonavir, para tratar infección por HIV.
- Rifampicina, un antibiótico para tratar infecciones por bacterias.
- Carbamazepina, fenitoína o fenobarbital utilizados para tratar la epilepsia.
- Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*), utilizada para la depresión u otras situaciones.
- Antidiabéticos orales.

Conducción y uso de máquinas

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

4. Cómo debo usar BORTEZOMIB LAFEDAR

Su médico indicará la dosis de BORTEZOMIB LAFEDAR de acuerdo con su talla y su peso (superficie corporal).

La dosis de inicio habitual es de 1,3 mg/m² de superficie corporal.

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

BORTEZOMIB LAFEDAR puede ser administrado de dos formas:

- Inyectado en forma subcutánea debajo de la piel.
- Inyectado en una vena.

BORTEZOMIB LAFEDAR puede ser dado como parte de una terapia de combinación o solo. Como muchos medicamentos para el cáncer, BORTEZOMIB LAFEDAR es dado en ciclos. Un ciclo de terapia usualmente incluye el número de semanas en el que usted recibirá la droga y las semanas donde descansará y no recibirá la droga. 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 con usted su plan de tratamiento y le hablará sobre que forma de recibir BORTEZOMIB LAFEDAR (subcutánea o intravenosa) es mejor para usted. El esquema y dosis es el mismo para ambos.

Si recibe más BORTEZOMIB LAFEDAR del que debe

Este medicamento será administrado por 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 le vigilará por si presenta efectos adversos.

Qué debo hacer en caso de sobredosis

Si le administraron más BORTEZOMIB LAFEDAR de la dosis recetada, consulte inmediatamente a su médico o a un centro de intoxicaciones, indicando el medicamento y la cantidad.

- Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 ó (011) 4962-2247
- Hospital Nacional Prof. Dr. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 ó (011) 4658-7777
- Centro Nacional de Intoxicaciones: 0800-3330-160

5. Cuáles son los efectos adversos que puede tener BORTEZOMIB LAFEDAR

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

Si se le administra BORTEZOMIB LAFEDAR para mieloma múltiple o linfoma de células del manto, 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, dolor 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 BORTEZOMIB LAFEDAR puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con BORTEZOMIB LAFEDAR, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede experimentar una reducción en el número de:



- plaquetas, que lo puede hacer más propenso a la aparición de hematomas (moratones), o de hemorragia sin lesión evidente (por ejemplo, hemorragia de intestino, estómago, boca y encía o hemorragia en el cerebro o hemorragia del hígado).
- glóbulos rojos, que puede causar anemia, 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 BORTEZOMIB LAFEDAR para el tratamiento de mieloma múltiple los efectos adversos que puede experimentar son:

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 el nervio.
- Reducción en el número de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos (ver arriba).
- Fiebre.
- Sensación de malestar (náuseas) o vómito, pérdida de apetito.
- Estreñimiento con o sin hinchazón (puede ser grave).
- Diarrea: si aparece, es importante que beba más agua de lo habitual. Su médico puede darle otro medicamento para controlar la diarrea.
- Agotamiento (cansancio), sensación de debilidad.
- Dolor muscular, dolor óseo.

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

- Presión arterial baja, bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos.
- Presión arterial alta.
- Disminución del funcionamiento de los riñones.
- Dolor de cabeza.
- Sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento.
- Escalofríos.
- Infecciones, incluidas neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal.
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo).
- Dolor en el pecho o dificultad al respirar haciendo ejercicio.

- Diferentes tipos de erupciones.
 - Picor 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, eructo, flatulencia, dolor de estómago, hemorragias intestinales o estomacales.
 - Alteración del funcionamiento del hígado.
 - 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.
 - Infección de la capa más externa del ojo y de la superficie interna de los párpados (conjuntivitis).
 - Hemorragias nasales.
 - Dificultad o problemas para dormir, sudores, 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, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca.
 - Fallo de los riñones.
 - Inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones.
 - Problemas de coagulación sanguínea.
 - Circulación insuficiente.
 - Inflamación del revestimiento del corazón o fluido alrededor del corazón.
 - 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 cambios en, o disminución de la sensibilidad (tacto, oído, gusto, olfato), trastornos de la atención, temblores, sacudidas.
- Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies y de la mandíbula.
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante.
- Hipo, trastornos del habla.
- Aumento o disminución de la producción de orina (debido a una lesión renal), dolor al orinar o sangre/proteínas en la orina, 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 la sal y del agua.
- Hiperactividad de la glándula tiroides.
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina.
- Irritación o inflamación ocular, ojos demasiado húmedos, 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 y textura anormal del pelo.
- Reacciones alérgicas.
- Enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección.
- Dolor de boca.
- Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, movimiento escaso del intestino (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos de 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 y trastornos cutáneos (que pueden ser graves y poner en riesgo la vida), úlceras cutáneas.
- Moratones, 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.

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

- Problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho.
- Rubor.
- Decoloración de las venas.
- Inflamación de los nervios espinales.
- Problemas con los oídos, hemorragia del oído.
- Hipoactividad de la glándula tiroidea.
- Síndrome de Budd–Chiari (síntomas clínicos causados por la obstrucción de las venas hepáticas).
- Cambios o anomalías 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, picor intenso de la piel o bultos en la piel, 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.
- Demacración o pérdida de masa corporal.
- Aumento del apetito.
- Fístula.
- Derrame articular.
- Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales).
- Fractura.
- Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones.
- Hinchazón 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.
- Babeo.
- 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.
- Fallo multiorgánico.
- Muerte.

Si se le administra BORTEZOMIB LAFEDAR junto con otros medicamentos para el tratamiento de linfoma de células del manto los efectos adversos que puede experimentarse 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 el nervio.
- Náuseas o vómitos.
- Diarrea.
- Úlceras en la boca.
- Estreñimiento.
- Dolor muscular, dolor óseo.
- Pérdida del pelo y 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 flemas, enfermedad de tipo gripal.
- Infecciones por hongos.
- Hipersensibilidad (reacción alérgica).
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina.
- Retención de líquidos.
- Dificultad o problemas para dormir.
- Pérdida del conocimiento.
- Alteración del nivel de conciencia, confusión.



- Sensación de mareo.
- Aumento del ritmo cardíaco, presión arterial alta, sudores.
- Visión anormal, visión borrosa.
- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca.
- Presión arterial alta o baja.
- Bajada repentina de la presión 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, hinchazón.
- Dificultad para tragar.
- Infección o inflamación de estómago e intestino.
- Dolor de estómago.
- Llagas en la boca o labio, dolor de garganta.
- Alteración del funcionamiento del hígado.
- Picor de piel.
- 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, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso.
- Trastornos del movimiento, parálisis, sacudidas.
- Vértigo.
- Pérdida de audición, sordera.
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante.
- Coágulos de sangre en los pulmones.
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia).
- Quiste en el párpado (chalazión), párpados enrojecidos e hinchados.

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

- Coágulo sanguíneo en vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía trombótica)
- Comunicación de efectos adversos.

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

6. Cómo debo conservar BORTEZOMIB LAFEDAR

Conservar en su envase original a temperatura ambiente, entre 15°C y 30°C, protegido de la luz. Una vez reconstituido conservar hasta 8 horas a 25°C.

La solución reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida durante un período de hasta 8 horas a 25°C, conservada en el frasco ampolla original. El tiempo total de conservación del medicamento reconstituido no debe superar las 8 horas antes de la administración.



7. Información adicional

Este medicamento NO contiene lactosa.

Este folleto resume la información más importante de BORTEZOMIB LAFEDAR, para mayor información y ante cualquier duda **consulte a su médico**.

Mantenga éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

No use este medicamento si la etiqueta o el envase están dañados.

Usted puede utilizar BORTEZOMIB LAFEDAR hasta el último día del mes indicado en el envase. No lo use luego de la fecha de vencimiento.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°:

Elaborado por: LAFEDAR S.A.

Valentín Torr4 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Ente Ríos.

Director Técnico: Gustavo O. Sein, Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas.

Presentaciones

BORTEZOMIB LAFEDAR: frasco ampolla de 10 ml, para dosis única de 3,5 mg. Envasado individualmente en estuche de venta, o en cajas por 100 unidades para uso hospitalario exclusivo.



Fecha de la última revisión:/...../.....



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE PROSPECTO

BORTEZOMIB LAFEDAR

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

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

ACCION TERAPEUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico.

INDICACIONES

Bortezomib está indicado para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple.

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

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Clasificación Farmacoterapéutica ATC: L01XX32.

Acción farmacológica

Bortezomib es un inhibidor reversible de la actividad tipo quimotripsina del proteasoma 26S en células de mamífero. El proteasoma 26S es un gran complejo proteico de gran tamaño que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteasoma-ubiquitina tiene un papel esencial en la regulación de la concentración intracelular de proteínas específicas, manteniendo así la homeostasis entre las células. La inhibición del proteasoma 26S evita esta proteólisis específica, lo que puede afectar múltiples cascadas de señalización en la célula. Esta interrupción de los mecanismos homeostáticos normales puede conducir a la muerte celular. Los experimentos han



demostrado que Bortezomib es citotóxico para una variedad de tipos de células cancerígenas *in vitro*. Bortezomib causa un retraso en el crecimiento tumoral *in vivo* en modelos de tumores preclínicos, incluyendo el Mieloma Múltiple.

Farmacodinamia

Después de la administración dos veces por semana de dosis de Bortezomib de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² (n = 12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (respecto al valor basal) en 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/m² y 1,3 mg/m². La inhibición máxima varió de 70% a 84% y de 73% a 83% para dos regímenes de dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² respectivamente.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración en bolo intravenoso de una dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramo/m² a 11 pacientes con mieloma múltiple y valores de aclaramiento de creatinina mayores de 50 mililitros/minuto, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de la primera dosis de bortezomib fueron 57 y 112 nanogramos/mililitro, respectivamente. En dosis siguientes, la media de las concentraciones plasmáticas máximas observada está en un intervalo de 67 a 106 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,0 miligramo/m² y de 89 a 120 nanogramos/mililitro para la dosis de 1,3 miligramos/m².

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

Distribución



La media del volumen de distribución (Vd) de Bortezomib osciló desde 1.659 a 3.294 litros después de la administración intravenosa de una dosis única o dosis repetida de 1,0 miligramo/m² ó 1,3 miligramos/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que Bortezomib se distribuye extensamente a los tejidos periféricos. En el intervalo de concentración del Bortezomib de 0,01 a 1,0 microgramo /mililitro, la unión in vitro a las proteínas del plasma humano fue en promedio del 82,9%. La fracción de Bortezomib unido a las proteínas del plasma no fue proporcional a la concentración.

Biotransformación

Ensayos in vitro con microsomas de hígado humano e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en cDNA humano, indican que Bortezomib se metaboliza principalmente por oxidación vía enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2. La principal vía metabólica es la deboronación para formar dos metabolitos deboronados que posteriormente sufren hidroxilación a varios metabolitos. Los metabolitos deboronados de Bortezomib son inactivos como inhibidores del proteosoma 26S.

Eliminación

La media de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) 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 aclaramiento corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 litros/hora para las dosis de 1,0 miligramo/m² y 1,3 miligramos/m², 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 miligramo/m² y 1,3 miligramos/m², respectivamente.

Poblaciones especiales

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, que incluyó a 61 pacientes con tumores sólidos fundamentalmente y distintos grados de insuficiencia hepática, con dosis de Bortezomib de 0,5 a 1,3 mg/m².

Comparado con pacientes con una función hepática normal, la insuficiencia hepática leve no modifica el AUC de Bortezomib normalizada por dosis. Sin embargo, los valores medios del AUC normalizada por dosis se incrementaron en aproximadamente un 60% en los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Se recomienda



una dosis de inicio más baja en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, y estos pacientes deberán ser estrechamente monitorizados (ver “Posología y forma de administración”).

Insuficiencia renal

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético en pacientes con varios grados de insuficiencia renal, los cuales se clasificaron según sus valores de aclaramiento de creatinina (ClCr) como: Normal (ClCr \geq 60 ml/min/1,73 m²; n = 12), Leve (ClCr = 40-59 ml/min/1,73 m²; n = 10), Moderado (ClCr = 20-39 ml/min/1,73 m²; n = 9), y Grave (ClCr < 20 ml/min/1,73 m²; n = 3). En el estudio también se incluyó un grupo de pacientes en diálisis, los cuales fueron tratados después de la diálisis (n = 8). A ellos se les administraron dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de Bortezomib dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC y C_{max} dosis normalizada) fue comparable entre todos los grupos (ver “Posología y forma de administración”).

Edad

La farmacocinética de Bortezomib se caracterizó siguiendo la administración en bolo intravenoso dos veces a la semana de dosis de 1,3 mg/ m² a 104 pacientes pediátricos (2-16 años de edad) con leucemia aguda linfoblástica (LLA) o leucemia mieloide aguda (LMA). Basado en un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de Bortezomib aumentaba a medida que el área de superficie corporal incrementaba. La media geométrica del aclaramiento (%CV) fue 7,79 (25%) l/h/m², el volumen de distribución en estado estacionario fue de 834 (39%) l/m², y la semivida de eliminación fue de 100 (44%) horas. Después de corregir el efecto del área de superficie corporal, otros datos demográficos como la edad, el peso corporal y el sexo no tuvieron efectos clínicamente significativos sobre el aclaramiento de Bortezomib. El mismo, con el área de superficie corporal ya normalizado en pacientes pediátricos, fue similar al observado en adultos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de Bortezomib es de 1,3 mg/m². Bortezomib se puede administrar por vía intravenosa a una concentración de 1 mg/ml, o por vía subcutánea a una concentración de 2,5 mg/ml. Cuando se administra por vía intravenosa, Bortezomib se administra como una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos.



Bortezomib es para uso intravenoso o subcutáneo únicamente. Bortezomib no debe ser administrado a través de otra vía.

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

Dosificación en pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo

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

| Régimen de dosificación para pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo | | | | | | |
|--|----------------------------------|-----------------|------------------------|------------------|------------------|------------------------|
| Bortezomib dos veces a la semana (Ciclos 1-4) | | | | | | |
| Semana | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Bortezomib (1,3 mg/m ²) | Día 1 Día 4 | Día 8 Día 11 | Período de descanso | Día 22 Día 25 | Día 29 Día 32 | Período de descanso |
| Melfalán (9 mg/m ²) | Día 1 Día 2 Día 3 Día 4 | -- | Período de descanso | -- | -- | Período de descanso |
| Bortezomib una vez a la semana (Ciclos 5-9 cuando es utilizado en combinación con melfalán y prednisona) | | | | | | |
| Semana | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Bortezomib (1,3 mg/m ²) | Día 1 | Día 8 | Período de descanso | Día 22 | Día 29 | Período de descanso |
| Prednisona (60 mg/m ²) | Día 1 Día 2 Día 3 Día 4 | -- | Período de descanso | -- | -- | Período de descanso |



Modificaciones de la dosis de Bortezomib cuando se administra en combinación con melfalán y prednisona

Antes de iniciar cualquier ciclo de tratamiento con Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona:

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

| Modificaciones de la dosis durante ciclos de tratamiento de Bortezomib en combinación con melfalán y prednisona | |
|---|--|
| Toxicidad | Modificación o retraso de la dosis |
| Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada de Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo. | Considerar la reducción de un 25% de la dosis de melfalan en el próximo ciclo. |
| Si el recuento de plaquetas es $\geq 30 \times 10^9/l$ o el RAN es $\geq 0,75 \times 10^9/l$, en una dosificación diaria de Bortezomib (excepto en el día 1). | Suspender la dosis de Bortezomib. |
| Si varias dosis de Bortezomib son suspendidas en ciclos consecutivos debido a toxicidad. | Reducir la dosis de Bortezomib en un nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$). |
| Toxicidades no hematológicas Grado 3 o mayores | Suspender la terapia con Bortezomib hasta que los síntomas de toxicidad hayan disminuido a Grado 1 o a la situación inicial. Después se puede reiniciar Bortezomib con una reducción del nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar Bortezomib como se describe en "Dolor neuropático y/o neuropatía periférica". |

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



LAFEDAR

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

Bortezomib (dosis de 1,3 mg/m²) se administra dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 seguido de un período de descanso de 10 días (días 12 – 21). Este período de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Para extender la terapia a más de 8 ciclos, Bortezomib puede administrarse con el esquema estándar o en un esquema de mantenimiento de una dosis semanal durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22) seguido de un período de descanso de 13 días (días 23 a 35). Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

El tratamiento con Bortezomib deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o de toxicidad hematológica de Grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”). Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con Bortezomib con una reducción de dosis del 25% (de 1,3 mg/m² a 1,0 mg/m²; de 1,0 mg/m² a 0,7 mg/m²).

Modificaciones de la dosis para la neuropatía periférica

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

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

Los lineamientos de la dosis o del esquema de modificación para pacientes que experimenten dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados a Bortezomib se muestran en la siguiente tabla.

| Modificación de la dosis recomendada para pacientes con dolor neuropático o neuropatía periférica motora o sensitiva relacionados a Bortezomib | |
|--|------------------------------------|
| Gravedad de la neuropatía | Modificación de la dosis y régimen |

| | |
|--|---|
| periférica Signos y síntomas* | |
| Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función. | Ninguna acción. |
| Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD) **). | Reducir la dosis de Bortezomib a 1,0 mg/m ² . |
| Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD ***). | Interrumpir el tratamiento con Bortezomib hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de Bortezomib a dosis reducida de 0,7 miligramos/m ² una vez a la semana. |
| Grado 4 (consecuencias potencialmente mortales; está indicada una intervención urgente). | Suspender Bortezomib. |

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

**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.

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de la dosis inicial y deben ser tratados según la dosis recomendada de Bortezomib. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben iniciar el tratamiento con Bortezomib con una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo, y se puede considerar un aumento de la dosis subsiguiente de 1,0 mg/m² o una posterior



reducción de la dosis de 0,5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (ver la siguiente tabla).

| Modificación de la dosis inicial recomendada de Bortezomib en pacientes con insuficiencia hepática | | | |
|--|----------------------|-----------------------|---|
| Insuficiencia hepática | Nivel de bilirrubina | Niveles de SGOT (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 Bortezomib a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m ² o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en base a la tolerancia del paciente. |
| Grave | > 3x LSN | Cualquiera | |

SGOT: transaminasa glutámico oxalacética sérica.

AST: aspartatoaminotransferasa.

LSN: límite superior del rango normal.

Precauciones en la administración

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

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

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

Bortezomib es un antineoplásico. Deben ser considerados los procedimientos para el manejo y disposición adecuados.

Reconstitución / Preparación para la administración intravenosa y subcutánea

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

Diferentes volúmenes de cloruro de sodio de 0,9% son utilizados para la reconstitución del producto para las diferentes vías de administración. La concentración de la solución reconstituida de Bortezomib para la administración subcutánea (2,5 mg/m²) es mayor a la concentración de la solución reconstituida para la administración intravenosa (1 mg/m²). Debido a que cada vía de administración posee una concentración diferente de la solución reconstituida, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.

Cada frasco de Bortezomib de 3,5 mg se debe reconstituir con el volumen de cloruro de sodio 0,9% que se describe a continuación en base a la vía de administración.

| Volúmenes de reconstitución y concentraciones finales para la administración intravenosa y subcutánea | | | |
|---|---------------------|-----------------------------------|---|
| Vía de administración | Bortezomib (mg/fco) | Diluyente (cloruro de sodio 0,9%) | Concentración final de Bortezomib (mg/ml) |
| Intravenosa | 3,5 mg | 3,5 ml | 1 mg/ml |
| Subcutánea | 3,5 mg | 1,4 ml | 2,5 mg/ml |

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

- Administración intravenosa (1 mg/ml)

Dosis de Bortezomib (mg/m²) x ASC (m²) = Volumen total (ml) a ser administrado
1 mg/ml

• Administración subcutánea (2,5 mg/ml)

Dosis de Bortezomib (mg/m²) x ASC (m²) = Volumen total (ml) a ser administrado
2,5 mg/ml



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

Estabilidad

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

Bortezomib no contiene conservantes antimicrobianos. Bortezomib reconstituido debe ser administrado dentro de las 8 horas de preparación. Cuando se reconstituye según las instrucciones, Bortezomib 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) al principio activo, al boro o al manitol.

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

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

Bortezomib está contraindicado en la administración intratecal, dado que han ocurrido eventos fatales.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, debe consultarse el prospecto de estos antes de iniciar el tratamiento con Bortezomib. 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 “Fertilidad, embarazo y lactancia”).

Administración intratecal



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

Bortezomib 3,5 mg polvo liofilizado para solución inyectable se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea.

Bortezomib no debe administrarse por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal

La toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente (ver “Reacciones adversas”). Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica

El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a toxicidad hematológica (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios con pacientes con mieloma múltiple en recaída tratados con Bortezomib y en pacientes con LCM no tratados previamente, tratados con Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP), una de las toxicidades hematológicas más frecuentes fue trombocitopenia transitoria. Los niveles de plaquetas más bajos se alcanzaron en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se recuperó el nivel basal en el siguiente ciclo. No hubo ninguna evidencia de trombocitopenia acumulativa. La media aritmética del recuento de plaquetas absoluto medido, fue aproximadamente el 40% de la situación inicial en los estudios de mieloma múltiple en monoterapia y el 50% en el estudio de LCM. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas del pretratamiento: para un recuento de plaquetas en la situación inicial < 75.000/microlitro (μl), el 90% de 21 pacientes tuvo un recuento \leq 25.000/microlitro (μl) durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/microlitro (μl); en contraste, con un recuento de plaquetas en la situación inicial > 75.000/microlitro (μl), sólo el 14% de 309 pacientes tuvo un recuento de \leq 25.000 / μl durante el estudio.

En pacientes con LCM, hubo una mayor incidencia (56,7% frente a 5,8%) de trombocitopenia Grado \geq 3 en el grupo de tratamiento con Bortezomib (BR-CAP) comparado con el grupo no tratado con Bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento



fueron similares en cuanto a la incidencia global de los eventos hemorrágicos de todos los grados (6,3% en el grupo BR-CAP y 5,0% en el grupo R-CHOP) y también en cuanto a los eventos hemorrágicos Grado 3 y superior (BR-CAP: 4 pacientes [1,7%]; R-CHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo BR-CAP, el 22,5% de los pacientes recibieron transfusiones de plaquetas en comparación con el 2,9% de los pacientes 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 deberían ser supervisados antes de cada administración. El tratamiento con Bortezomib debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es $< 25.000/\text{microlitro } (\mu\text{l})$ o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es $\leq 30.000/\text{microlitro } (\mu\text{l})$ (ver “Posología y forma de administración”). Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado (ver “Posología y forma 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 generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. En el estudio mencionado, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo BR-CAP y al 61% de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a 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 factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración (ver “Posología y forma de administración”).

Reactivación del virus herpes zóster



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

En un estudio Fase III en pacientes con mieloma múltiple no tratados anteriormente, 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 zóster fue del 6,7% en el brazo BR-CAP y del 1,2% en el brazo R-CHOP (ver “Reacciones adversas”).

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)

Cuando rituximab se usa en combinación con Bortezomib, antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente 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. Consultar el prospecto de rituximab para más información.

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 de LMP fueron diagnosticados durante los 12 primeros meses posteriores a la primera dosis de Bortezomib. Como parte del diagnóstico diferencial de alteraciones del SNC, 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, debe remitirse a los pacientes a un especialista en LMP y deben iniciarse las medidas adecuadas para diagnosticar la LMP. Interrumpir el tratamiento con Bortezomib si se diagnostica LMP.

Neuropatía Periférica

El tratamiento con Bortezomib se asocia con gran frecuencia a una neuropatía periférica que es predominantemente sensorial. Sin embargo, se han reportado casos



de neuropatía sensorial y motora periférica graves. Aquellos pacientes con síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) y/o signos de neuropatía periférica pueden experimentar un agravamiento de la neuropatía periférica (incluyendo \geq Grado 3) durante el tratamiento con Bortezomib (se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5). Los pacientes deben ser monitoreados por síntomas de neuropatía, tales como sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En el estudio de mieloma múltiple recidivante Fase 3 que compara Bortezomib subcutáneo con intravenoso, la incidencia de eventos de neuropatía periférica Grado ≥ 2 fue del 24% para el grupo de inyección subcutánea y del 41% para el grupo de inyección intravenosa. La neuropatía periférica Grado ≥ 3 ocurrió en el 6% de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16% en el grupo de tratamiento intravenoso. Se puede considerar comenzar con Bortezomib en forma subcutánea, en los pacientes con neuropatía periférica preexistente o con un elevado riesgo de padecerla.

En los pacientes que experimentan nueva aparición o un agravamiento de la neuropatía periférica durante el tratamiento con Bortezomib, puede ser necesario una reducción en la dosis y/o una pauta posológica con dosis menos intensa (ver "Posología y forma de administración"). En el estudio de Fase 3 de mieloma múltiple recidivante que comparó Bortezomib con dexametasona, se informó la mejoría o resolución de la neuropatía periférica en el 48% de los pacientes con neuropatía periférica \geq Grado 2, luego del ajuste o interrupción de la dosis. La mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 73% de los pacientes que discontinuaron debido a neuropatía Grado 2 o que tuvieron neuropatía periférica \geq Grado 3 en estudios de mieloma múltiple Fase 2 (ver "Reacciones adversas"). El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica, mediante evaluación neurológica, la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben Bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (por ej.: talidomida) y debe considerarse 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 tales como: hipotensión postural y estreñimiento intenso con íleo paralítico. Se dispone de información limitada sobre la neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA) y su contribución a dichos efectos adversos

Convulsiones

En pacientes sin historial anterior de convulsiones o de epilepsia, se han notificado convulsiones de forma poco frecuente. Se requiere cuidado especial al tratar a pacientes con cualquier factor de riesgo de convulsiones.

Hipotensión

El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones fueron de carácter leve a moderado y fueron observadas durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes necesitaron tratamiento para la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó 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 sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicamentos conocidos por estar asociados con la hipotensión y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de los medicamentos antihipertensivos, hidratación y la administración de mineral o corticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Han ocurrido casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), antes denominado síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR), en pacientes que reciben Bortezomib. SEPR es un trastorno neurológico raro y reversible que



puede presentar convulsiones, hipertensión, cefaleas, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. La toma de imágenes del cerebro, preferentemente RNM (Resonancia Nuclear Magnética), se usa para confirmar el diagnóstico. En pacientes que desarrollan SEPR, debe discontinuarse Bortezomib.

Insuficiencia Cardíaca

Durante el tratamiento con Bortezomib, se ha observado desarrollo agudo o exacerbación de la falla cardíaca congestiva y/o nueva aparición de una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, incluyendo informes en pacientes sin factores de riesgo de disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda. 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 estrechamente.

Exploraciones complementarias del electrocardiograma

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

Trastornos Pulmonares

En pacientes que recibieron Bortezomib, ocurrieron casos de Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA) y enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial e 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 el caso de síntomas cardiopulmonares nuevos o agravados (por ejemplo tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar a los pacientes adecuadamente. Se debe considerar el balance riesgo/beneficio antes de continuar el tratamiento con Bortezomib.

En un estudio clínico, los primeros dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2 g/m² por día) por infusión continua con daunorubicina y Bortezomib para el tratamiento a la leucemia mielógena aguda recidivante, murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante de dosis altas de citarabina (2 gramos/m² por día) por perfusión continua, más de 24 horas.



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

Insuficiencia Renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con Mieloma Múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta (ver “Posología y forma de administración” y “Farmacocinética”).

Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, estos pacientes deben ser tratados con dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades (ver “Posología y forma de administración” y “Farmacocinética”).

Acontecimientos hepáticos

En pacientes que reciben Bortezomib y medicamentos concomitantes y con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos comunicados incluyen aumentos en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib (ver “Reacciones adversas”).

Síndrome de Lisis Tumoral

Bortezomib es un agente citotóxico capaz de destruir las células plasmáticas malignas y células del LCM con gran rapidez, por lo que pueden producirse las complicaciones del síndrome de lisis tumoral. Los pacientes con riesgo de dicho síndrome son los que representan una alta carga tumoral previa al tratamiento. Monitorear a estos pacientes minuciosamente, adoptando las precauciones oportunas.

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 CYP3A4 o CYP2C19.

Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal (ver “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).



Potenciales reacciones medidas por inmunocomplejos

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, debe consultarse el prospecto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento. Cuando se administre con talidomida, se precisa una particular atención tanto en los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo.

Los estudios *in vitro* indican que Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (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 fuerte inhibidor del CYP3A4, aumentó la exposición de Bortezomib en un 35% en 12 pacientes. Monitorear a los pacientes en busca de signos de toxicidad y considerar una reducción de la dosis de Bortezomib, si es administrado en combinación con un fuerte inhibidor del CYP3A4 (por ej.: ketoconazol, ritonavir).

Inhibidores del CYP2C19

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

Inductores del CYP3A4

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa) de rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, mostró una reducción media del AUC de Bortezomib del 45%, basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, el uso concomitante de Bortezomib con inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y hierba de San Juan), no está recomendado, dado que la eficacia puede verse reducida.



En el mismo estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), de dexametasona, un inductor más débil del CYP3A4, no hubo efecto significativo en la farmacocinética de Bortezomib basado en datos de 7 pacientes.

Un estudio de interacción fármaco-fármaco para evaluar el efecto de melfalán-prednisona sobre la farmacocinética de Bortezomib (por vía intravenosa), mostró un aumento medio de la AUC para Bortezomib del 17 %, basado en datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

Durante los ensayos 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 precisar 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

No hay estudios con el uso de Bortezomib en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados a la droga. No se ha investigado por completo el potencial teratogénico de Bortezomib.

En estudios no clínicos, Bortezomib no produjo efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal de ratas y conejos con las dosis máximas toleradas maternas. Los estudios en animales para establecer los efectos de Bortezomib en el parto y el desarrollo postnatal no se han efectuado (ver "Datos preclínicos sobre seguridad").

Bortezomib no debe usarse durante el embarazo a menos que la situación clínica de la mujer requiera dicho tratamiento.

Si se decide usar Bortezomib durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe este medicamento, debe ser informada de los posibles riesgos para el feto.

Talidomida es un principio activo con conocidos efectos teratogénicos 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 hay datos sobre la presencia de Bortezomib o sus metabolitos en la leche materna, los efectos de la droga sobre los niños alimentados con leche materna, o los efectos de la droga sobre la producción de leche. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche materna y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna debe discontinuarse durante el tratamiento con Bortezomib y hasta 2 meses después de terminado el tratamiento.

Fertilidad

Basado en el mecanismo de acción y hallazgo en animales, Bortezomib puede tener un efecto sobre la fertilidad, tanto en hombres como en mujeres.

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 advertir que no conduzcan o manejen maquinaria si experimentan estos síntomas (ver “Reacciones adversas”).

Uso en pacientes pediátricos

No se ha establecido la eficacia de Bortezomib en pacientes pediátricos con recaída de leucemia linfoblástica pre-B aguda (ALL). Ver “Farmacodinamia”, “Farmacocinética” y “Posología y forma de administración”.

Uso en pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes tratados con Bortezomib, aunque no puede



descartarse una mayor sensibilidad en pacientes mayores. Ver “Farmacodinamia”, “Farmacocinética” y “Posología y forma de administración”.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Resumen de reacciones adversas

A continuación, se enumeran las reacciones adversas clasificadas por órganos y sistemas y por grupos de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); 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.

Mieloma Múltiple

Las siguientes reacciones adversas fueron consideradas como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con Bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 paciente, de los cuales 3.996 fueron tratados con Bortezomib a $1,3\text{mg}/\text{m}^2$. En total, Bortezomib fue administrado para el tratamiento del Mieloma Múltiple en 3.974 pacientes.

Infecciones e Infestaciones

- Frecuentes: Herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Infección*, Herpes simple*, Infección fúngica*.
- Poco frecuentes: Infección*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, Sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, Infección por virus herpes*,



LAFEDAR

Meningoencefalitis herpética[#], Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, Infección relacionada con el dispositivo, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, infección dental*.

- Raras: Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por el virus de Epstein-Barr, Herpes genital, Amigdalitis, Mastoiditis, Síndrome de fatiga postviral.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (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, 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: Hipermagnesiemia*, Acidosis, Desequilibrio hidroelectrolítico*, Sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, Hipovolemia, Hipercloruremia*, 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 postherpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cialgia, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia.

- Raras: Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía.

Trastornos oculares

- Frecuentes: Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*.



- Poco frecuentes: Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Inflamación ocular*, 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), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Paro sinusal.

Trastornos vasculares

- Frecuentes: Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*.

- Poco frecuentes: Accidente cerebrovascular#, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo 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 *Clostridium difficile*)*, 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 neutrofilica 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 cúbito, Acné*, Ampolla*, Trastorno de la pigmentación*.
- Raras: Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético*.
- Frecuentes: Espasmos musculares*, Dolor de las extremidades, Debilidad muscular.
- Poco frecuentes: Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis*, Rigidez articular, Miopatías*, Sensación de pesadez.
- Raras: Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo*, Quiste sinovial.

Trastornos renales y urinarios

- Frecuentes: Insuficiencia renal*.
- Poco frecuentes: Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica*, Infección urinaria*, Signos y síntomas en las vías urinarias*, Hematuria*, Retención urinaria, Trastorno de la micción*, Proteinuria, Azoemia, Oliguria*, Polaquiuria.
- Raras: Irritación de vejiga.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

- Poco frecuentes: Hemorragia vaginal, Dolor genital*, Disfunción eréctil.
- Raras: Trastorno testicular*, Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

- Raras: Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis.



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Muy frecuentes: Pirexia*, Fatiga, Astenia.
- Frecuentes: Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor*, 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, 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 (Diccionario médico para actividades regulatorias).

Reacción adversa poscomercialización de la droga.



Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad de Bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1,3mg/m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) fue relativamente consistente con el observado en pacientes con Mieloma Múltiple, con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (BR-CAP) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos eventos en ambos brazos de tratamiento, 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 Mieloma Múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un $\geq 5\%$ superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis y trastorno capilar.

A continuación se incluyen las reacciones adversas identificadas con una incidencia $\geq 1\%$, incidencia similar o superior en el brazo BR-CAP y con al menos una relación casual posible o probable con los componentes del brazo BR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo BR-CAP que se consideran con al menos una relación casual posible o probable con Bortezomib en base a datos históricos en los estudios de Mieloma Múltiple.

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 (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 *Clostridium difficile*)*.

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 muscoesqueléticos y del tejido conjuntivo

- Frecuentes: Espasmos musculares*, dolor muscoesquelético*, 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 (Diccionario médico para actividades regulatorias).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reactivación del virus Herpes zóster

Mieloma múltiple



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

Linfoma de Células del Manto

Se administró profilaxis antiviral a 137 de 240 pacientes (57%) en el brazo BR-CAP. La incidencia de herpes zóster entre los pacientes del grupo de tratamiento BR-CAP fue del 10,7% en los pacientes que no recibieron profilaxis antiviral en comparación con el 3,6% en los pacientes que sí recibieron profilaxis antiviral (ver “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

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 pacientes que recibieron Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BR-CAP). La incidencia global de las infecciones por hepatitis B fue similar en pacientes tratados con BR-CAP o con R-CHOP (0,8% frente al 1,2% respectivamente).

Neuropatía periférica en tratamientos en combinación

Mieloma Múltiple

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

| | VAD (n=239) | BD (n=239) | TD (n=126) | BTD (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; BD= bortezomib, dexametasona; TD= talidomida, dexametasona; BTD= bortezomib, talidomida, dexametasona; NP= neuropatía periférica. (Neuropatía periférica incluye los siguientes términos: neuropatía periférica, neuropatía periférica motora, neuropatía periférica sensitiva, y polineuropatía).

Linfoma en Células del Manto

En un estudio en que Bortezomib se administró con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (R-CAP), se tuvo la siguiente incidencia de neuropatía periférica:

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

Pacientes de edad avanzada con Linfoma de Células del manto

El 42,9% y el 10,4% de los pacientes en el brazo BR-CAP estaban en un rango de 65 a 74 años y \geq 75 años, respectivamente. Aunque en pacientes \geq 75 años, ambos regímenes BR-CAP y R-CHOP, fueron menos tolerados, la tasa de acontecimientos adversos graves en los grupos BR-CAP fue de 68%, comparado con 42% en el grupo 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 la administración intravenosa, presentaron un 13% menos de incidencia global de reacciones adversas de toxicidad grado 3 o mayor, que aparecieron con el tratamiento, así como una incidencia un 5% menor de suspensión de Bortezomib. La incidencia global de diarrea, dolor gastrointestinal y abdominal, estados asténicos, infecciones de las vías respiratorias altas y neuropatías periféricas fue un 12% a 15% menor en el grupo de tratamiento subcutáneo que en el grupo de tratamiento intravenoso. Además, la incidencia de neuropatías periféricas de grado 3 o mayor 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 grupo 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, fue necesario modificar la dosis en dos 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 pacientes en el 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 Mieloma Múltiple en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía Bortezomib, los acontecimientos adversos 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 estreñimiento (28%). Todos los grados de neuropatía periférica y neuropatía periférica de grado ≥ 3 se observaron en un 40% y un 8,5% de los pacientes, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

SOBREDOSIS

La sobredosis en los pacientes con más del doble de la dosis recomendada, ha sido asociada con el comienzo agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia con desenlace fatal. Ver “Estudios preclínicos sobre seguridad”.

No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib. En el caso de sobredosis deben controlarse los signos vitales del paciente y proporcionar atención médica de soporte adecuada, para mantener la tensión arterial (como



líquidos, hipertensores y/o agentes inotrópicos) y la temperatura corporal (ver “Posología y forma de administración” y “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Ante la eventualidad de una sobredosis o ingesta accidental, 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.

PRESENTACION

Bortezomib Lafedar: frasco ampolla de 10 ml, para dosis única de 3,5 mg. Envasado individualmente en estuche de venta, o en cajas por 100 unidades para uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en su envase original a temperatura ambiente entre 15°C y 30°C, protegido de la luz. Una vez reconstituido conservar hasta 8 horas a 25°C.

La solución reconstituida debe ser usada inmediatamente después de la preparación. Sin embargo, se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida durante un período de hasta 8 horas a 25°C, conservada en el frasco ampolla original. El tiempo total de conservación del medicamento reconstituido no debe superar las 8 horas antes de la administración.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación.

Certificado N°:



Este medicamento NO contiene lactosa.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas.

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880, Parque Industrial Gral. Belgrano, Paraná, Ente Ríos.

Fecha de última revisión:



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



PROYECTO DE RÓTULO: ENVASE PRIMARIO FRASCO AMPOLLA

BORTEZOMIB LAFEDAR

BORTEZOMIB 3,5 mg

Polvo liofilizado para solución inyectable



Lote N°:

Fecha de vencimiento:

N° de Certificado:.....



SEIN Gustavo Omar
CUIL 20225991341



SCHULZ Mariela Noemi
CUIL 27252891426



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932



Buenos Aires, 23 DE MARZO DE 2022.-

DISPOSICIÓN N° 2157

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)
CERTIFICADO N° 59625**

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS FEDERALES ARGENTINOS S.A. (LAFEDAR S.A.)

Nº de Legajo de la empresa: 7161

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BORTEZOMIB LAFEDAR

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
| BORTEZOMIB 3,5 mg |

| Excipiente (s) |
|-----------------------|
| MANITOL 35 mg |

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA DE 10 ML, PARA DOSIS ÚNICA DE 3,5 MG DE BORTEZOMIB, CON TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: FRASCO AMPOLLA DE 10 ML, PARA DOSIS ÚNICA DE 3,5 MG. ENVASADO INDIVIDUALMENTE EN ESTUCHE DE VENTA, O EN CAJAS POR 100 UNIDADES PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Presentaciones: 1, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 36 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE, ENTRE 15°C Y 30°C, PROTEGIDO DE LA LUZ. UNA VEZ RECONSTITUIDO CONSERVAR HASTA 8 HORAS A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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

Otras condiciones de conservación: LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA DEBE SER USADA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE LA PREPARACIÓN. SIN EMBARGO, SE HA DEMOSTRADO LA ESTABILIDAD QUÍMICA Y FÍSICA DE LA SOLUCIÓN RECONSTITUIDA DURANTE UN PERÍODO DE HASTA 8 HORAS A 25°C, CONSERVADA EN EL FRASCO AMPOLLA ORIGINAL. EL TIEMPO TOTAL DE CONSERVACIÓN DEL MEDICAMENTO RECONSTITUIDO NO DEBE SUPERAR LAS 8 HORAS ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

Acción terapéutica: Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: Bortezomib está indicado para el tratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple. Bortezomib está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de células del manto que han recibido al menos un tratamiento previo.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|---------------|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| GP PHARM S.A. | 10410/16 | PANAMA 2121 | ACASSUSO - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|---------------|---|------------------------|-------------------------|---------------------|
| GP PHARM S.A. | 10410/16 | PANAMA 2121 | ACASSUSO - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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



c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|
| LAFEDAR S.A. | 507/13 Y6943/13 | VALENTIN TORRA 4880 | PARANA - ENTRE RÍOS | REPÚBLICA ARGENTINA |

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000320-19-6



LIMERES Manuel Rodolfo
CUIL 20047031932

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

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

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