

DISPOSICIÓN N° 9982



BUENOS AIRES, 07 DE SEPTIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000373-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma RAYMOS S.A.C.I. 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).

DISPOSICIÓN N° 9982



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 9982



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma RAYMOS S.A.C.I. 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 RAYMOS y nombre/s genérico/s BORTEZOMIB , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 22/12/2015 09:41:46, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 22/12/2015 09:41:46, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 11/11/2014 11:08:16, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 04/10/2013 16:11:13 .

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

DISPOSICIÓN N° 9982



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

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

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

PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF - 25/07/2016 12:59:52 aprobado.

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000373-13-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BORTEZOMIB RAYMOS **BORTEZOMIB 3,5 mg**

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea atentamente esta información antes de tomar o utilizar este medicamento que le ha sido prescrito a usted personalmente, y no debe dárselo a otras personas. Aunque éstas presenten los mismos síntomas que usted, el fármaco podría ser perjudicial para ellas. Conserve este prospecto ya que quizás necesite consultarlo más adelante y vuelva a leerlo cada vez que compre otro envase del producto. Puede que incluya nueva información

Por favor, lea esta información antes de comenzar a usar BORTEZOMIB RAYMOS y cada vez que deba comprar otro envase del producto. Puede que se incluya nueva información de su utilidad.

- Esta información describe importante información de seguridad de uso y modo de administración acerca de **BORTEZOMIB RAYMOS**.
- Esta información no reemplaza la indicación de su médico.
- El médico tratante debe informar al paciente de la disponibilidad de esta información para el paciente y debe instruirlo de leerla antes de comenzar con la ingesta del producto, además de la indicación de que debe tomar el producto solo de la forma que él lo prescriba.
- Este medicamento es prescrito para todas las condiciones clínicas descritas en su respectivo prospecto y explicadas en esta Información para el paciente.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tenga los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aparece cualquier efecto no deseado no mencionado en este prospecto, informe a su médico.
- Si tienen alguna duda, consulte a su médico.

1. ¿QUÉ ES **BORTEZOMIB RAYMOS** Y PARA QUÉ SE UTILIZA?
2. ANTES DE USAR **BORTEZOMIB RAYMOS**
3. ¿CÓMO DEBE ADMINISTRARSE **BORTEZOMIB RAYMOS**?
4. ¿COMO CONSERVAR **BORTEZOMIB RAYMOS**?
5. EFECTOS INDESEABLES
6. ¿QUIÉNES NO DEBEN USAR **BORTEZOMIB RAYMOS**?
7. PRECAUCIONES DURANTE EL TIEMPO DE USO
8. SOBREDOSIFICACIÓN

1. ¿Qué es BORTEZOMIB RAYMOS Y PARA QUE SE UTILIZA?

BORTEZOMIB RAYMOS es un medicamento que interfiere en el crecimiento de algunas células cancerosas y evita que se propaguen por el cuerpo.

BORTEZOMIB RAYMOS se utiliza para tratar mieloma múltiple y linfoma de las células del manto. **BORTEZOMIB**, el principio activo de **BORTEZOMIB RAYMOS**, algunas veces se administra luego de la respuesta al tratamiento con otras drogas para el tratamiento del cáncer.

Cada vial de **BORTEZOMIB RAYMOS** contiene Bortezomib 3,5 mg. Excipientes: Manitol c.s.

RAYMOS S.A.C.I.

Directorio

2. Antes de USAR BORTEZOMIB RAYMOS

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Se debe comunicar al médico si alguna vez ha tenido alguna reacción alérgica a este medicamento o a alguna otra sustancia.


firma/
Digital

AGUIRRE Gustavo Hemán

Co Director Técnico

RAYMOS S.A.C.I.

30-54057687-0



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

3. ¿Cómo debe administrarse BORTEZOMIB RAYMOS?

BORTEZOMIB RAYMOS es un producto inyectable y debe administrarse mediante una inyección intravenosa o subcutánea. Usted debe recibir esta inyección en un hospital y/o clínica y/o sanatorio. La aplicación debe realizarla el médico tratante o un/a enfermera/o con la supervisión del médico tratante.

BORTEZOMIB RAYMOS se inyecta, habitualmente, 2 veces por semana durante 2 semanas, seguido de 10 días de descanso (período sin aplicación de la inyección). **BORTEZOMIB RAYMOS** también puede ser administrado 1 vez a la semana, seguido de 13 días de descanso (período sin aplicación de la inyección).

BORTEZOMIB RAYMOS es sólo para uso IV y subcutáneo.

NO ADMINISTRAR BORTEZOMIB RAYMOS INTRATECAL.

4. ¿Cómo conservar BORTEZOMIB RAYMOS?

Conservar en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente entre 15-30° C. Una vez reconstituido, conservar protegido de la luz, a temperatura ambiente entre 15-30° C. Mantener fuera del alcance de los niños como así también, todos los medicamentos.

5. Efectos indeseables

Concurra inmediatamente a la guardia de un centro asistencial o a un centro de emergencia si tiene alguno de estos signos de reacción alérgica: ampollas, dificultad para respirar, inflamación de cara, labios, lengua o garganta.

Informe a su médico si comienza a experimentar alguno de estas reacciones adversas severas: aparición o desmejoría de problemas nerviosos tales como, entumecimiento, ardor, dolor, debilidad, sensación de hormigueo; sensación de desmayo; tos seca y problemas para respirar; dolor de cabeza severo, problemas en la visión, confusión y/o convulsiones; heces negras, con sangre o alquitranadas; constipación severa; facilidad para la aparición de moretones, sangrado inusual (por nariz, boca, vagina o recto), puntos colorados o bordó debajo de la piel; fiebre, escalofríos, dolores en el cuerpo o síntomas similares a la gripe; protuberancias de color rojo, difusión de erupción cutánea, lesiones cutáneas dolorosas en brazos, cara o cuello; sensación de respiración entrecortada, aún con leve exacerbación; ritmo cardíaco lento o rápido; pulso débil, dolor de espalda o sangre en su orina; cantidad de orina menor a lo habitual o falta de micción; debilidad muscular, opresión o contracción, reflejos hiperactivos; náuseas, dolor de estómago, hipopirexia, pérdida del apetito, orina de color oscuro, heces de color arcilla, ictericia (coloración amarillenta en ojos y piel).

Las reacciones adversas menos severas incluyen: náuseas, vómitos y malestar estomacal todas del tipo leve. Diarrea, constipación, hinchazón, dolor de cabeza y mareos leves; dolor muscular y dolor de huesos o articulaciones; problemas para conciliar el sueño (insomnio); erupciones cutáneas leves o picazón e irritación cutánea donde se aplicó la inyección de bortezomib.

Esta no es una lista completa de las reacciones adversas u otros efectos colaterales que pueden ocurrir con la utilización de bortezomib. De acuerdo con los datos extractados de los estudios clínicos las potenciales reacciones adversas son:

En MIELOMA MULTIPLE: Las reacciones adversas más comúnmente reportadas fueron:

- Disminución en la cantidad de plaquetas en el torrente sanguíneo por debajo de su valor normal.
- Disminución en el número de neutrófilos por debajo de los valores normales.
- Náuseas
- Dolor, pérdida de la sensibilidad e incapacidad para controlar los músculos.
- Diarrea
- Anemia
- Constipación
- Dolor, sin función motora afectada
- Disminución del número de leucocitos en sangre por debajo de su valor normal
- Vómitos



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

En MIELOMA MÚLTIPLE reincidente y LINFOMA DE LAS CÉLULAS DEL MANTO: las reacciones adversas más frecuentemente reportadas fueron:

- Fatiga, malasia, debilidad.
- Náuseas.
- Diarreas.
- Constipación.
- Dolor, pérdida de la sensibilidad e incapacidad para controlar los músculos.
- Disminución en la cantidad de plaquetas en el torrente sanguíneo por debajo de su valor normal.
- Disminución del apetito.
- Estado febril.
- Vómitos.

En MIELOMA MÚLTIPLE reincidente: Las reacciones adversas más comúnmente reportadas en este estudio fueron:

- Dolor, pérdida de la sensibilidad e incapacidad para controlar los músculos.
- Anemia
- Disminución de la cantidad de plaquetas en el torrente sanguíneo por debajo de su valor normal.

ANTE LA PRESENCIA DE EVENTOS ADVERSOS DEBE INFORMARSELO A SU MEDICO TRATANTE

6. ¿Quiénes no deben usar Bortezomib Raymos?

Usted no debe utilizar **BORTEZOMIB RAYMOS** si es alérgico al bortezomib (principio activo del producto), manitol o al boro.

Para asegurarse que usted puede recibir tratamiento con **BORTEZOMIB RAYMOS**, informe a su médico si tiene alguna de estas condiciones clínicas:

- Diabetes;
- Enfermedad hepática;
- Enfermedad renal, o si se encuentra bajo diálisis;
- Trastornos de coagulación o hemorragia;
- Bajo nivel de plaquetas o de glóbulos rojos y blancos;
- Enfermedad cardíaca, falla cardíaca congestiva;
- Herpes o historia previa de herpes zoster;
- Hipotensión e hipertensión;
- Problemas nerviosos tales como entumecimiento, ardor, dolor, o sensación de hormigueo.

No utilice **BORTEZOMIB RAYMOS** si está embarazada. **BORTEZOMIB RAYMOS** está clasificado como **CATEGORÍA D**, o sea, que puede causar daño al feto. Utilice un método anticonceptivo efectivo e informe a su médico si comienza un embarazo durante el tratamiento.

Se desconoce si bortezomib se excreta a través de la leche materna o si esto puede causarle un daño al bebé. Usted no deberá amamantar a su bebé mientras se encuentre bajo tratamiento con bortezomib y deberá considerar la interrupción de la lactancia en caso de iniciar un tratamiento con **BORTEZOMIB RAYMOS**

7. Precauciones durante el tiempo de uso

BORTEZOMIB RAYMOS se administra vía subcutánea o intravenosa solamente. Debido a que cada ruta de administración tiene una concentración diferente una vez reconstituido, se deberá tener especial precaución cuando se calcula el volumen a ser administrado.

Con el tratamiento de **BORTEZOMIB RAYMOS** puede aparecer dolor y pérdida de la sensibilidad e incapacidad para controlar los músculos (neuropatía periférica), incluyendo casos severos.

**RAYMOS S.A.C.I.**

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

Los pacientes deberán ser monitoreados para detectar los síntomas y manejar la modificación de la dosis o la discontinuación del tratamiento. Los pacientes con síntomas pre-existentes pueden experimentar la desmejoría de la neuropatía periférica. Puede ser considerado comenzar el tratamiento con **BORTEZOMIB RAYMOS** vía subcutánea para pacientes que tienen pre-existencia o con alto riesgo de padecer esta condición.

También puede ocurrir la aparición de hipertensión. Se deberá utilizar **BORTEZOMIB RAYMOS** con precaución cuando los pacientes reciben tratamiento antihipertensivo, aquellos con historia de síncope y pacientes que se encuentren deshidratados.

Han ocurrido reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas, diarrea, constipación y vómitos. Estas reacciones pueden requerir el uso de antieméticos o medicamentos antidiarréicos o reposición de líquido.

El recuento de plaquetas debe monitorearse antes de cada administración de la dosis de **BORTEZOMIB RAYMOS**. Se han reportado casos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral. También deberán considerarse la realización de transfusiones.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa, la exposición a bortezumib puede aumentar, es por esto que se debe comenzar el tratamiento con **BORTEZOMIB RAYMOS** con la dosis más baja y luego ajustarla, dependiendo de la tolerabilidad.

Los pacientes con diabetes pueden requerir un monitoreo estrecho y un ajuste de las medicaciones antidiabéticas debido a los casos reportados de hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de bortezumib.

8. Sobredosificación

En caso de sobredosis, se debe monitorear los signos vitales y proveer medidas apropiadas de soporte al paciente.

No hay un antídoto específico conocido para la droga en caso de sobredosis. En los seres humanos resultados fatales fueron reportados luego de la administración de más del doble de la dosis terapéutica recomendada y fueron asociados con el comienzo sintomático agudo de hipotensión y trombocitopenia.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centro de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Nacional Prof. A. Posadas (011) 4654-6648/658-7777.
- Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde (011) 4300-2115/4362-6063.
- Hospital de Pediatría Sor María Ludovico (0221) 451-5555.

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla

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

BORTEZOMIB RAYMOS no contiene conservantes microbianos. Cuando se reconstituye según indicaciones, BORTEZOMIB RAYMOS se debe conservar a temperatura ambiente, entre 15°C-30°C. BORTEZOMIB RAYMOS ya reconstituido deberá administrarse dentro de las 8 horas de su preparación. El material reconstituido puede conservarse en el vial original y/o jeringa, previo a la administración. El producto puede almacenarse por hasta 8 horas en una jeringa, sin embargo, el período de conservación total del material reconstituido no debe exceder las 8 horas cuando se expone a la luz artificial.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente entre 15-30° C.
Una vez reconstituido, conservar protegido de la luz, a temperatura ambiente entre 15-30° C.



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AOS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboreforlos@raymos.com

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

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

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

Laboratorio **RAYMOS S.A.C.I.**

Cuba 2760 -C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Carlos A. González -Farmacéutico.

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



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428A0S

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

PROYECTO DE PROSPECTO

BORTEZOMIB RAYMOS

BORTEZOMIB 3,5 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada vial de **BORTEZOMIB RAYMOS** de dosis única de polvo liofilizado estéril contiene:

Bortezomib 3,5 mg.

Excipientes: Manitol c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.

Código ATC: L01XX32.

INDICACIONES Y USO

BORTEZOMIB RAYMOS inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

BORTEZOMIB RAYMOS inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Farmacología clínica – Mecanismo de acción

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

Farmacodinamia:

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

Farmacocinética:

Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n= 12 por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de bortezomib (C_{máx}) fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/ml para la dosis de 1,0 mg/m² y de 89 a 120 ng/ml para la dosis de 1,3 mg/m². La vida media de eliminación promedio del bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1,0 mg/m² y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/m². Los clearances corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 y 1,3 mg/m², respectivamente.

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² a pacientes (n= 14 para intravenoso, n= 17 para subcutánea) con mieloma múltiple, la exposición sistémica (AUC₀₋₂₄) después de la administración de una dosis única (AUC₀₋₂₄) fue equivalente para la administración subcutánea e intravenosa. La C_{máx} después de la administración subcutánea (20,4 ng/ml) fue menor que la intravenosa (223 ng/ml). La relación medio de la media del AUC₀₋₂₄ fue 0,99 y los intervalos de confianza del 90% fueron del 80,18% - 150,18%.

RAYMOS S.A.C.I.
Directorio

AGUIRRE, Gustavo Hernán
Co-Director Técnico
RAYMOS S.A.C.I.
30-54057687-0



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

Distribución:

El volumen de distribución medio de bortezomib se extendió de aproximadamente 498 a 1884 L/m² luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión de bortezomib a las proteínas plasmáticas se promedió en un 83% por sobre el rango de concentración de 100 – 1000 ng/ml.

Metabolismo:

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

Eliminación:

No se han determinado en humanos las vías de eliminación de bortezomib.

Poblaciones especiales:

Edad:

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

Sexo:

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

Raza:

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

Deterioro hepático:

El efecto del deterioro hepático (ver Tabla –más adelante- para la definición de deterioro hepático) sobre la farmacocinética de bortezomib fue determinado en 51 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0,5 a 1,3 mg/m². Cuando se comparan con los pacientes con la función hepática normal el deterioro hepático leve no alteró la dosis normalizada AUC de bortezomib. Sin embargo, los valores medios de AUC de dosis normalizada se incrementaron en aproximadamente 60% en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con deterioro hepático moderado o severo y deben ser monitoreados de cerca (ver Tabla – definición de deterioro hepático).

Deterioro renal:

Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de deterioro renal que se clasificaron de acuerdo a sus valores de clearance de creatinina (CrCl) en los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥60 ml/min/1,73 m² N=12), Leve (CrCl= 40-59 ml/min/1,73 m² N= 10), Moderado (CrCl= 20-39 ml/min/1,73 m² N=9) y Severo (CrCl <20 ml/min/1,73 m² N=3). Un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también fueron incluidos en el estudio (N=8). Se administró a los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de bortezomib dos veces a la semana. La exposición de bortezomib (AUC y C_{máx} normalizadas por la dosis) fue comparable entre todos los grupos.

Pediátrico:

No existen datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Citocromo P450:

Bortezomib es un inhibidor pobre de citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 microsomal hepático humano, con valores de IC₅₀ >30µM (>11,5 µg/ml). Bortezomib puede inhibir la actividad de 2C19 (IC₅₀= 18 µM, 6,9 µg/ml) y aumenta la exposición a las drogas que son sustratos para esta enzima. Bortezomib no indujo las actividades del citocromo P450 3A4 en un cultivo primario de hepatocitos humanos.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de **BORTEZOMIB RAYMOS** es de 1,3 mg/m². **BORTEZOMIB RAYMOS** puede administrarse en forma intravenosa en una concentración de 1 mg/ml o en forma



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

subcutánea en una concentración de 2,5 mg/ml (ver *Reconstitución/Preparación para Administración Intravenosa y Subcutánea*).

Cuando se administra en forma intravenosa, **BORTEZOMIB RAYMOS** se administra como una inyección intravenosa en bolo de 3 a 5 segundos.

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

BORTEZOMIB RAYMOS ES EXCLUSIVO PARA USO INTRAVENOSO O SUBCUTÁNEO. La administración intratecal ha resultado mortal.

Monoterapia:

Dosis en Mieloma Múltiple y Linfoma de Células del Manto Recidivante:

La dosis recomendada de **BORTEZOMIB RAYMOS** es de 1,3 mg/m²/dosis administrada dos veces a la semana durante 2 semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21). Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, **BORTEZOMIB RAYMOS** puede ser administrado con el esquema estándar con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (las días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35).

Por lo menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de **BORTEZOMIB RAYMOS**.

Modificación de la dosis y reinicio de la terapia para Mieloma Múltiple y Linfoma de Células del Manto Recidivante:

La terapia con **BORTEZOMIB RAYMOS** deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 4, excluyendo una neuropatía, tal como se expone a continuación (ver **PRECAUCIONES**). Una vez que se han resuelto los síntomas de la toxicidad se puede reiniciar el tratamiento con **BORTEZOMIB RAYMOS** con una reducción de la dosis del 25% (1,3 mg/m²/dosis reducida a 1,0 mg/m²/dosis reducida a 0,7 mg/m²/dosis).

Para las pautas de las modificaciones de la dosis para neuropatía periférica ver Tratamiento de la Neuropatía Periférica.

Tratamiento de la Neuropatía Periférica:

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

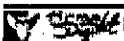
Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o empeorada durante la terapia con **BORTEZOMIB RAYMOS** es posible que requieran una disminución en la dosis y/o cronograma de dosis menos intensa.

Para las pautas de modificación de la dosis o del cronograma para paciente que experimentan dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionado con **BORTEZOMIB RAYMOS** (ver Tabla siguiente).

Modificación de la dosis recomendada para una neuropatía motora o sensitiva periférica y/o dolor neuropático relacionado con BORTEZOMIB RAYMOS.

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

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





RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

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

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

Dosis en pacientes con deterioro hepático:

Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deberían ser tratados con la dosis recomendada de **BORTEZOMIB RAYMOS**. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con **BORTEZOMIB RAYMOS** en una dosis reducida de 0.7 mg/m², por inyección durante el primer ciclo y se puede considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m² o una futura reducción de la dosis a 0,5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (ver Tabla siguiente).

Modificación recomendada de la dosis inicial para BORTEZOMIB RAYMOS en pacientes con deterioro hepático

	Nivel de bilirrubina	Niveles de GOT (AST)	Modificación de la dosis inicial
Leve	≤1,0x VLN	>VLN	Ninguna
	> 1,0x – 1,5x VLN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	> 1,5x – 3x VLN	Cualquiera	Reducir BORTEZOMIB RAYMOS a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Considerar el escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m ² o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en base a la tolerabilidad del paciente.
Severo	>3x VLN	Cualquiera	

Abreviaturas: GOT= glutamato-oxalacetato transaminasa;
AST= aspartato aminotransferasa; VLN= límite superior del rango normal.

Precauciones para la administración:

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

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

Si ocurren reacciones locales en el lugar de la inyección después de la administración de **BORTEZOMIB RAYMOS** en forma subcutánea, se puede administrar una solución de **BORTEZOMIB RAYMOS** menos concentrada (1 mg/ml en lugar de 2,5 mg/ml) en forma subcutánea (ver **Reconstrucción/Preparación Administración Intravenosa y Subcutánea** y seguir las instrucciones de reconstitución para 1 mg/ml). De manera alternativa, se debe considerar la vía intravenosa de administración (ver **Reconstrucción/Preparación Administración Intravenosa y Subcutánea**).

BORTEZOMIB RAYMOS es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel. En ensayos clínicos con bortezumib intravenoso, se reportó irritación local de la piel en el 5% de los pacientes. Pero la extravasación de bortezumib no se asoció con daños del tejido. En un ensayo clínico de bortezumib subcutáneo, se informó una reacción local en el 6% de los pacientes como un evento adverso, mayormente enrojecimiento.

Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental con bortezumib. **BORTEZOMIB RAYMOS** es sólo para uso IV y subcutáneo. **NO ADMINISTRAR BORTEZOMIB RAYMOS INTRATECAL.**

Reconstitución/Preparación para su Administración Intravenosa y Subcutánea:

Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse con solución salina normal (0,9%), Cloruro de sodio inyectable, USP. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

Se usan diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9% para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración. La concentración reconstituida de bortezumib para la administración subcutánea (2,5 mg/ml) es mayor que la concentración reconstituida de bortezumib para administración intravenosa (1 mg/ml). **Debido a que cada vía de administración tiene una**



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 276D C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a ser administrado (Ver Precauciones de Administración).

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

Volumen de reconstitución y concentración final para la administración intravenosa y subcutánea			
Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (cloruro de sodio al 0,9 %)	Concentración final de bortezomib (mg/ml)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 ml	1 mg/ml
Subcutánea	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ml

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

Administración intravenosa (concentración 1 mg/ml)

$$\frac{\text{Dosis de bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/ml}} = \text{Volumen total de bortezomib (ml) a ser administrado}$$

Administración Subcutánea (concentración de 2,5 mg/ml)

$$\frac{\text{Dosis de bortezomib (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/ml}} = \text{Volumen total de bortezomib (ml) a ser administrado}$$

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

Terapia combinada

Dosis en Mieloma Múltiple sin Tratamiento previo

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

Régimen de dosis recomendado para BORTEZOMIB RAYMOS cuando se usa en combinación con melfalán y prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratada previamente.

BORTEZOMIB RAYMOS 2 veces por semana (Ciclos 1 – 4)												
Semana	1			2			3	4		5		6
Bortezomib (1.3 mg/m ²)	Día 1	---	---	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso
Melfalán (9mg/m ²) Prednisona (60 mg/m ²)	Día1	Día 2	Día 3	Día 4	---	---	Período de descanso	---	---	---	---	Período de descanso



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

BORTEZOMIB RAYMOS 1 vez por semana (Ciclos 5-9)											
Semana	1			2		3		4		5	
Bortezomib (1,3 mg/m ²)	Día 1	---	---	---	Día 8	---	Período de descanso	Día 22	---	Día 29	---
Melfalán (9 mg/m ²) Prednisona (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	---	---	Período de descanso	---	---	---	---
											Período de descanso

Recomendaciones para la Terapia de Bortezomib combinada con melfalán y prednisona:

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia con **BORTEZOMIB RAYMOS** en combinación con melfalán y prednisona:

- EL recuento de plaquetas debe ser $\geq 70 \times 10^9/L$ y el RAN (recuento absoluto de neutrófilos) debe ser $\geq 1.0 \times 10^9/L$.
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a Grado 1 o a valores basales.

Tabla de modificaciones de la dosis durante ciclos de terapia combinada con **BORTEZOMIB RAYMOS**, melfalán y prednisona.

Toxicidad	Modificación de la dosis o demora
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 la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
Si el recuento de plaquetas es $<30 \times 10^9/L$ o el Recuento absoluto de Neutrófilos es $\leq 0,75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de BORTEZOMIB RAYMOS (distinto al Día 1)	Se debe demorar la dosis de Bortezomib
Si se demoran varias dosis de BORTEZOMIB RAYMOS en un ciclo (≥ 3 dosis durante una administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante una administración semanal)	La dosis de BORTEZOMIB RAYMOS se debe reducir en un nivel de 1 dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²)
Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3	La terapia con BORTEZOMIB RAYMOS se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, BORTEZOMIB RAYMOS se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático relacionado con BORTEZOMIB RAYMOS y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar BORTEZOMIB RAYMOS como se describe en la Tabla Modificación de la dosis recomendada para una neuropatía motora o sensitiva periférica y/o dolor neuropático relacionado con BORTEZOMIB RAYMOS .

Para información adicional concerniente al melfalán y prednisona, remitirse al prospecto de cada producto.

CONTRAINDICACIONES

BORTEZOMIB RAYMOS está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bortezomib, boro o manitol.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Advertencias:

BORTEZOMIB RAYMOS deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el uso de terapias antineoplásicas. Se deben controlar los recuento de sangre completas (CBC) con frecuencia durante el tratamiento con **BORTEZOMIB RAYMOS**.

Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental de bortezomib. **BORTEZOMIB RAYMOS** es sólo para uso IV y subcutáneo. **NO ADMINISTRAR BORTEZOMIB RAYMOS INTRATECAL.**



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

Precauciones:

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

Neuropatía periférica:

El tratamiento con **BORTEZOMIB RAYMOS** produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica. Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento (incluyendo \geq Grado 3) durante el tratamiento con **BORTEZOMIB RAYMOS**. Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipostesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En el ensayo de mieloma múltiple recidivante Fase 3 que compara **BORTEZOMIB RAYMOS** subcutáneo versus intravenoso la incidencia de eventos de neuropatía periférica Grado ≥ 2 fue del 24% para subcutáneo y del 41% para intravenoso. La neuropatía periférica Grado ≥ 3 ocurrió en el 6 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16 % en el grupo de tratamiento intravenoso. Se puede considerar comenzar con **BORTEZOMIB RAYMOS** en forma subcutánea en los pacientes con neuropatía periférica preexistente o con un elevado riesgo de padecerla.

En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de **BORTEZOMIB RAYMOS** (ver *Posología/Dosificación – Modo de Administración*). Luego de los ajustes de la dosis, la mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica \geq Grado 2 en el estudio de mieloma múltiple fase 3. La mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 73% de los pacientes que discontinuaron debido a neuropatía Grado 2 o que tuvieron neuropatía periférica \geq Grado 3 en estudios de mieloma múltiple fase 2 (ver *Reacciones Adversas*). El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

Hipotensión:

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

Trastornos cardíacos:

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

Desórdenes pulmonares:

Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA) en pacientes que recibieron bortezomib. Algunos de estos eventos han sido fatales. Una proporción más alta de estos eventos han sido reportados en Japón. En el caso de síntomas nuevos o que se agraven los existentes, un diagnóstico precoz debería ser realizado y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente.

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

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



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

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

Análisis de laboratorio:

Se deben controlar con frecuencia los recuentos sanguíneos completos a lo largo del tratamiento con **BORTEZOMIB RAYMOS**.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS):

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

Eventos adversos gastrointestinales:

El tratamiento con bortezomib puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (ver Reacciones Adversas) y a veces se requiere el uso de antieméticos y antidiarreicos. Puede ocurrir íleo. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos.

Trombocitopenia/Neutropenia:

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

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

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

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

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

Síndrome de lisis tumoral:

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

Eventos adversos hepáticos:

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



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta da Obfgado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

Pacientes con deterioro hepático:

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

Hallazgos de toxicidad en animales:

Toxicidad cardiovascular:

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

Administración crónica:

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

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS – DETERIORO DE LA FERTILIDAD

No se han realizado con bortezomib estudios sobre carcinogenicidad.

Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo in vitro de aberración cromosómica, utilizando células ováricas de hámster chino. El bortezomib no resultó genotóxico cuando se analizó en el ensayo de mutagenicidad in vitro (test de Ames) y en el ensayo in vivo de micronúcleo de ratones.

No se han realizado estudios de la fertilidad con bortezomib pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad de una duración de 6 meses, en la rata se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de $\geq 0,3$ mg/m² (un cuarto de la dosis clínica recomendada). Bortezomib podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

EMBARAZO: Embarazo – Categoría D

Las mujeres con potencialmente fértiles deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con **BORTEZOMIB RAYMOS**.

Bortezomib no resultó teratogénico en estudios pre-clínicos sobre desarrollo de toxicidad en ratas ni en conejos con la dosis más alta probada (0,075 mg/kg (0,5 mg/m²) en la rata y 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²) en el conejo) cuando se lo administró durante la organogénesis. Estas dosificaciones son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m² sobre la base del área de superficie corporal.

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

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

LACTANCIA:

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

Uso en pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia de bortezomib en niños.

Uso en geriatría: de los 669 pacientes reclutados en el estudio de mieloma múltiple recidivante; 245 (37%) tenían 65 años de edad o más; 125 (38%) estaban en el grupo tratado con bortezomib y 120 (36%) en el grupo tratado con dexametasona. El tiempo promedio hasta la progresión y la duración promedio de la respuesta para los pacientes ≥ 65 fue más prolongado con bortezomib en



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

comparación con dexametasona [5,5 meses versus 4,3 meses y 8,0 meses versus 4,9 meses, respectivamente]. En el grupo tratado con bortezomib, el 40% (n=46) de los pacientes evaluables de ≥ 65 de edad experimentaron respuesta (RC + RP) versus el 18% (n= 21) en el grupo tratado con dexametasona. La incidencia de los eventos de grado 3 ó 4 informados ocurrieron en un 64%, 78% y 75% en pacientes ≤ 50 años de edad, entre 51 y 64 años de edad y > 65 años de edad, respectivamente.

No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre los pacientes de ≥ 65 de edad y pacientes más jóvenes que recibieron bortezomib; pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Pacientes con deterioro renal: la farmacocinética de bortezomib no está influenciada por el grado de deterioro renal. Por lo tanto, los ajustes de dosis de **BORTEZOMIB RAYMOS** no son necesarios para los pacientes con insuficiencia renal. Como la diálisis puede reducir las concentraciones de **BORTEZOMIB RAYMOS**, la droga debe ser administrada después del procedimiento de diálisis. Para información concerniente a la dosis de melfalán en pacientes con deterioro renal ver el prospecto del producto.

Pacientes con deterioro hepático: la exposición de bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado y severo. La dosis inicial debe reducirse en dichos pacientes (ver *Posología/Dosificación, Precauciones y Advertencias; Farmacocinética*).

Pacientes con diabetes: durante los ensayos clínicos, se informó hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes bajo agentes antidiabéticos orales que reciben tratamiento con bortezomib pueden requerir un control minucioso de sus niveles de glucemia y el ajuste de la dosis de su medicamento antidiabético.

INTERACCIONES

Los estudios in vitro y ex vivo en animales indican que el bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas (CYP) del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. En base a la contribución limitada (7%) de CYP2D6 al metabolismo de bortezomib, no se espera que el fenotipo del metabolizador débil CYP2D6 afecte la disposición general de bortezomib.

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

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

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

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

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

Interacciones de pruebas de laboratorio con drogas: se desconocen.

Efectos en la capacidad para conducir u operar maquinarias: Debido a que BORTEZOMIB RAYMOS puede estar asociado a fatiga, mareos, síncope, hipotensión, ortostática/postural, diplopía o bien visión borrosa, los pacientes deben tener cuidado al operar maquinarias, incluyendo los automóviles.

REACCIONES ADVERSAS

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



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C142BAD5

Planta: Cuba 2760 C142BAET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

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

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

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

Sistema/órgano MedDra – término predefinido	BORTEZOMIB, melfalán y prednisona (n= 340)			Melfalán y prednisona (n= 337)		
	Total n (%)	Toxicidad grado 3	n(%) ≥4	Total n (%)	Toxicidad grado 3	n(%) ≥4
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y EL SISTEMA LINFÁTICO						
Trombocitopenia	175(52)	68(20)	59(17)	159(47)	55(16)	47(14)
Neutropenia	165(49)	102(30)	35(10)	155(46)	79(23)	49(15)
Anemia	147(43)	53(16)	9(3)	187(55)	66(20)	26(8)
Leucopenia	113(33)	67(20)	10(3)	100(30)	55(16)	13(4)
Linfopenia	83(24)	49(14)	18(5)	58(17)	30(9)	7(2)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES						
Náuseas	164(48)	14(4)	0	94(28)	1(<1)	0
Diarrea	157(46)	23(7)	2	58(17)	2(1)	0
Constipación	125(37)	2(1)	0	54(16)	0	0
Vómitos	112(33)	14(4)	0	55(16)	2(1)	0
Dolor abdominal	49(14)	7(2)	0	22(7)	1(<1)	0
Dolor abdominal superior	40(12)	1(<1)	0	29(9)	0	0
Dispepsia	39(11)	0	0	23(7)	0	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO						
Neuropatía periférica	159(47)	43(13)	2(1)	18(5)	0	0
Neuralgia	121(36)	28(8)	2(1)	5(1)	1(<1)	0
Mareos	56(16)	7(2)	0	37(11)	1(<1)	0
Dolor de cabeza	49(14)	2(1)	0	35(10)	4(1)	0
Parestesia	45(13)	6(2)	0	15(4)	0	0
TRASTORNOS GENERALES Y DEL SITIO DE ADMINISTRACIÓN						
Pirexia	99(29)	8(2)	2(1)	94(29)	6(2)	2(1)
Fatiga	98(29)	23(7)	2(1)	86(26)	7(2)	0
Astenia	73(21)	20(6)	1(<1)	60(18)	9(3)	0
Edema periférico	68(20)	2(1)	0	34(10)	0	0
INFECCIONES E INFESTACIONES						
Neumonía	56(16)	16(5)	13(4)	36(11)	13(4)	9(3)
Herpes Zoster	45(13)	11(3)	0	14(4)	6(2)	0
Bronquitis	44(13)	4(1)	0	27(8)	4(1)	0
Nasofaringitis	39(11)	1(<1)	0	27(8)	0	0
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO						



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

Dolor de espalda	58(17)	9(3)	1(<1)	62(18)	11(3)	1(<1)
Dolor en las extremidades	47(14)	8(2)	0	32(9)	3(1)	1(<1)
Dolor óseo	37(11)	7(2)	1(<1)	35(10)	7(2)	0
Artralgia	36(11)	4(1)	0	50(15)	2(1)	1(<1)
TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y LA NUTRICIÓN						
Anorexia	77(23)	9(3)	1(<1)	34(10)	4(19)	0
Hipocalemia	44(13)	19(6)	3(1)	25(7)	8(2)	2(1)
TRASTORNOS DE LA PIEL Y EL TEJIDO SUBCUTÁNEO						
Rash	66(19)	2(1)	0	24(7)	1(<1)	0
Prurito	35(10)	3(1)	0	18(5)	0	0
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y DEL MEDIASTINO						
Tos	71(21)	0	0	45(13)	2(1)	0
Disnea	50(15)	11(3)	2(1)	44(13)	5(1)	4(1)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS						
Insomnio	69(20)	1(<1)	0	43(13)	0	0
TRASTORNOS VASCULARES						
Hipertensión	45(13)	8(2)	1(<1)	25(7)	2(1)	0
Hipotensión	41(12)	4(1)	3(1)	10(3)	2(1)	2(1)

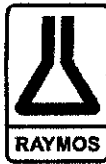
Estudio randomizado de mieloma múltiple recidivante de bortezomib versus dexametasona:

Los estudios de seguridad descritos a continuación y en la Tabla siguiente, reflejan la exposición ya sea a bortezomib (n=331) o a dexametasona (n=332) en un estudio de pacientes con mieloma múltiple. Se administró bortezomib por vía intravenosa a dosis de 1,3 mg/m² dos veces a la semana para 2 de 3 semanas (ciclo de 21 días). Después de 8 ciclos de 21 días, los pacientes continuaron con la terapia por 3 ciclos de 35 días en un régimen semanal. La duración del tratamiento fue hasta 11 ciclos (9 meses) con una duración media de 6 ciclos (4,1 meses). Para la inclusión en el ensayo, los pacientes deben haber tenido una enfermedad medible y 1 a 3 terapias previas. No hubo límite de edad superior para el ingreso. El clearance de creatinina puede tener valores tan bajos como 20 ml/min y los niveles de bilirrubina ser tan altos como 1,5 veces el límite superior normal. La frecuencia general de eventos adversos fue similar en hombres y en mujeres, y en pacientes <65 y ≥65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran caucásicos.

Entre los 331 pacientes tratados con bortezomib, los eventos más comúnmente informados, por lo general, fueron condiciones asténicas (61%), diarrea y náuseas (57% cada una), constipación (42%), neuropatía periférica NEC (36%), vómitos, pirexia, trombocitopenia y trastornos psiquiátricos (35% cada uno), anorexia y disminución del apetito (34%), parestesia y disestesia (27%), anemia y dolor de cabeza (26% cada uno) y tos (21%). Los eventos adversos más comúnmente informados entre los 332 pacientes en el grupo tratado con dexametasona fueron trastornos psiquiátricos (49%), condiciones asténicas (45%), insomnio (27%), anemia (22%) y diarrea e infecciones pulmonares/respiratorias del tracto inferior (21% cada una). El 14% de los pacientes en el grupo tratado con bortezomib experimentó un evento adverso grado 4; las toxicidades más comunes fueron trombocitopenia (4%), neutropenia (2%) e hipercalcemia (2%). El 16% de los pacientes tratados con dexametasona experimentó un evento adverso grado 4; la toxicidad más común fue hiperglucemia (2%).

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

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



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

En el grupo de tratamiento con dexametasona los SAEs más comúnmente informados fueron neumonía (7%), pirexia (4%) e hiperglucemia (3%).

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

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

Eventos adversos más comúnmente informados en el estudio de mieloma múltiple recidivante de bortezomib versus dexametasona:

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

Eventos adversos más comúnmente informados ($\geq 10\%$ en el grupo tratado con bortezomib) con intensidad grado 3 y 4 en el estudio randomizado Fase 3 (n= 663)

Evento adverso	Grupo de tratamiento					
	Bortezomib (n=331)			Dexametasona (n=332)		
	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4
	331 (100)	203(61)	45(14)	327 (98)	146 (44)	52 (16)
Condiciones asténicas	201 (61)	39 (12)	1 (<1)	148 (45)	20 (6)	0
Diarrea	190 (57)	24 (7)	0	69 (21)	6 (2)	0
Náuseas	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Constipación	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Neuropatía periférica	120 (36)	24 (7)	2 (<1)	29(9)	1 (<1)	1 (<1)
Vómitos	117(35)	11(3)	0	20(6)	4(1)	0
Pirexia	116 (35)	6(2)	0	54(16)	4(1)	1 (<1)
Trombocitopenia	115(35)	85(26)	12(4)	36(11)	18(5)	4(1)
Trastornos psiquiátricos	117 (35)	9 (3)	2 (<1)	163 (49)	35 (5)	5 (1)
Anorexia y disminución del apetito	112 (34)	9(3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
Parestesia y disestesia	91 (27)	6(2)	0	38 (11)	1 (<1)	0
Anemia	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
Dolor de cabeza	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
Tos	70 (21)	2 (<1)	0	35(11)	1 (<1)	0
Díscnea	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (<1)
Neutropenia	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
Rash	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)	0	0
Insomnio	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
Dolor abdominal	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
Dolor de huesos	52 (16)	12 (14)	0	50 (15)	9 (3)	0
Infecciones pulmonares / respiratorias del tracto inferior	48 (15)	12 (4)	2 (<1)	69 (21)	36 (5)	3 (<1)
Dolor de las extremidades	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Dolor de espalda	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428AD\$

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54-11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

Artralgia	45 (14)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Mareos (excluyendo vértigo)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
Nasofaringitis	45 (14)	1 (<1)	0	22 (17)	0	0
Herpes Zoster	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
Calambres musculares	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
Mialgia	39 (12)	1 (<1)	0	18 (15)	1 (<1)	0
Rigidez	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0
Edema en miembros inferiores	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

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

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

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

Experiencia de seguridad del estudio abierto Fase 3 de bortezomib subcutáneo versus intravenoso en mieloma múltiple recidivante

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

Eventos adversos más comúnmente informados (≥ 10 %), con Intensidad Grado 3 y ≥ 4 en el Estudio de mieloma múltiple recidivante (n= 221) de bortezomib subcutáneo versus intravenoso.

Sistema /órgano MedDRA Término pre-definido	Total n (%)	Subcutáneo (n= 147) ^a Toxicidad Grado 3 n (%)	≥4	Total n (%)	Intravenoso (n= 74) ^a Toxicidad Grado 3 n (%)	≥4
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y EL SISTEMA LINFÁTICO						
Anemia	53(36)	14 (10)	4(3)	26 (35)	6 (8)	0
Leucopenia	29(20)	9(6)	0	16 (22)	4 (5)	1 (1)
Neutropenia	42(29)	22(15)	4(3)	20(27)	10(14)	3(4)
Trombocitopenia	52 (35)	12(8)	7(5)	27(36)	8(11)	6 (8)
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES						
Dolor abdominal	5(3)	1(1)	0	8(11)	0	0
Dolor abdominal superior	3 (2)	0	0	8(11)	0	0
Constipación	21(14)	1(1)	0	11(15)	1(1)	0
Diarrea	35(24)	2(1)	1(1)	27(36)	3 (4)	1(1)
Náuseas	27(18)	0	0	14(19)	0	0
Vómitos	17(12)	3(2)	0	12(16)	0	1(1)
TRASTORNOS GENERALES Y CONDICIONES EN EL SITIO DE LA ADMINISTRACIÓN						
Astenia	23(16)	3(2)	0	14(19)	4(5)	0
Fatiga	17(12)	3(2)	0	15(20)	3(4)	0
Pirexia	28(19)	0	0	12(16)	0	0
INFECCIONES E INFESTACIONES						
Herpes Zoster	16(11)	2(1)	0	7(9)	1(1)	0
INVESTIGACIONES						
Disminución del peso	22(15)	0	0	2(3)	1(1)	0



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN						
Disminución del apetito	14(10)	0	0	7(9)	0	0
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONECTIVO						
Dolor de espalda	21(14)	1(1)	0	8(11)	1(1)	1(1)
Dolor de las extremidades	8(5)	1(1)	0	8(11)	2(3)	0
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO						
Dolor de cabeza	5(3)	0	0	8(11)	0	0
Neuralgia	35(24)	5(3)	0	17(23)	7(9)	0
Neuropatías periféricas NEC ^a	55(38)	8(5)	1(1)	39(53)	11(15)	1(1)
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS						
Insomnio	18(12)	0	0	8(11)	0	0
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y DEL MEDIASTINO						
Disnea	11(7)	2(1)	0	9(12)	2(3)	0
TRASTORNOS VASCULARES						
Hipertensión	14(10)	3(2)	0	3(4)	0	0

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

^(b) Representa término de nivel elevado del MedDR.

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

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

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

Eventos adversos serios (EAS) y Eventos que llevan a la discontinuación del tratamiento en el estudio de mieloma múltiple recidivante de bortezomib subcutáneo versus intravenoso.

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

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

Dos pacientes (1%) en el grupo de tratamiento subcutáneo y 1 (1%) paciente en el grupo de tratamiento intravenoso murieron debido a un evento adverso relacionado con la droga durante el tratamiento. En el grupo de tratamiento subcutáneo las causas de muerte fueron un caso de neumonía y uno de muerte súbita. En el grupo de tratamiento intravenoso la causa de muerte fue insuficiencia de la arteria coronaria.



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
 Planta: Cuba 2760 C1428AET
 Buenos Aires, Argentina.
 Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
 laboratorios@raymos.com

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

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

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

Eventos adversos serios (SAEs) y eventos que condujeron a la discontinuación del tratamiento en el resumen integrado de seguridad.

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

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

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

Eventos adversos más comúnmente informados en el resumen integrado de seguridad.

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

Eventos adversos más comúnmente informados (≥ 10% total) en el análisis integrado de mieloma múltiple y linfoma de células del manto (n= 1163)

Eventos adversos	Todos los pacientes (n=1163)		Mieloma múltiple (n=1008)		Linfoma de células del manto (n= 155)	
	Todos los eventos	≥Grado 3	Todos los eventos	≥Grado 3	Todos los eventos	≥Grado 3
Condiciones asténicas	740(64)	189 (16)	628(62)	160(16)	112(72)	29(19)
Náuseas	640(55)	43(4)	572(57)	39(4)	68(44)	4(3)
Diarrea	604(52)	96(8)	531(53)	85(8)	73(47)	11(7)
Constipación	481(41)	26(2)	404(40)	22(2)	77(50)	4(3)
Neuropatía periférica	457(39)	134(12)	372(37)	114(11)	85(55)	20(13)
Trombocitopenia	421(36)	337(29)	388(38)	320(32)	33(21)	17(11)
Disminución del apetito	417(36)	30(3)	357(35)	25(2)	60(39)	5(3)
Pirexia	401(34)	36(3)	371(37)	34(3)	30(19)	2(1)
Vómitos	385(33)	57(5)	343(34)	53(5)	42(27)	4(3)
Anemia	333(29)	124(11)	306(30)	120(12)	27(17)	4(3)
Edema	262(23)	10(<1)	218(22)	6(<1)	44(28)	4(3)
Parestesia y disestesia	254(22)	16(1)	240(24)	14(1)	14(9)	2(1)
Dolor de cabeza	253(22)	17(1)	227(23)	17(2)	26(17)	0
Disnea	244(21)	59(5)	209(21)	52(5)	35(23)	7(5)
Tos	232(20)	5(<1)	202(20)	5(<1)	30(19)	0



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

Insomnio	232(20)	7(<1)	199(20)	6(<1)	23(21)	1(<1)
Rash	213(18)	10(<1)	170(17)	6(<1)	43(28)	4(3)
Artralgia	199(17)	27(2)	179(18)	25(2)	20(13)	2(1)
Neutropenia	195(17)	143(12)	185(18)	137(14)	10(6)	6(4)
Mareo (excluyendo vértigo)	195(17)	18(2)	159(16)	13(1)	36(23)	5(3)
Dolor en las extremidades	179(15)	36(3)	172(17)	36(4)	7(5)	0
Dolor abdominal	170(15)	30(3)	146(14)	22(2)	24(15)	8(5)
Dolor óseo	166(14)	37(3)	163(16)	37(4)	3(2)	0
Dolor de espalda	151(13)	39(3)	150(15)	39(4)	1(<1)	0
Hipotensión	147(13)	37(3)	124(12)	32(3)	23(15)	5(3)
Herpes Zoster	145(12)	22(2)	131(13)	21(2)	14(9)	1(<1)
Nasofaringitis	139(12)	2(<1)	126(13)	2(<1)	13(8)	0
Infección del tracto respiratoria superior	138(12)	2(<1)	114(11)	1(<1)	24(15)	1(<1)
Mialgia	136(12)	9(<1)	121(12)	9(<1)	15(10)	0
Neumonía	134(12)	72(6)	120(12)	65(6)	14(9)	7(5)
Calambres musculares	125(11)	1(<1)	118(12)	1(<1)	7(5)	0
Deshidratación	120(10)	40(3)	109(11)	33(3)	11(7)	7(5)
Ansiedad	118(10)	6(<1)	1(1)	6(<1)	7(5)	0

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

Eventos gastrointestinales: un total del 87% de los pacientes experimentó al menos un trastorno gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales más comunes incluyeron náuseas, diarrea, constipación, vómitos y disminución del apetito. Otros trastornos gastrointestinales incluyeron dispepsia y disgeusia. Los eventos gastrointestinales grado 3 ocurrieron en el 18% de los pacientes; los eventos grado 4 fueron del 1%. Los eventos gastrointestinales se consideraron serios en el 11% de los pacientes. El 5% de los pacientes discontinuaron debido a un evento gastrointestinal. Se informaron náuseas más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (57%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (44%) (ver *Precauciones y advertencias*).

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

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

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

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



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

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

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

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

Condiciones asténicas (fatiga, malestar, debilidad): se informaron condiciones asténicas en el 64% de los pacientes. La astenia fue Grado 3 para el 16% y \geq Grado 4 en $<1\%$ de los pacientes. El 4% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la astenia. Se informaron condiciones asténicas en el 62% de los pacientes con mieloma múltiple y en el 72% de los pacientes con linfoma de células del manto.

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

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

Eventos adversos serios adicionales a partir de estudios clínicos:

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

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

Trastornos cardíacos: angina de pecho, fibrilación auricular agravada, agitación atrial, bradicardia, para sinusal, amiloidosis cardíaca, bloqueo atrioventricular completo, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, pericarditis, efusión pericárdica, Torsades de pointes, taquicardia ventricular.

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

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

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

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: eritema en el sitio de la inyección, neuralgia, dolor en el sitio de la inyección, flebitis.

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

Trastorno del sistema inmunológico: reacción anafiláctica, hipersensibilidad a la droga, hipersensibilidad mediada por el complejo inmunológico, angioedema, edema laríngeo.



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cúbia 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

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

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

Trastornos metabólicos y nutricionales: hipocalcemia, hiperuricemia, hipokalemia, hiperkalemia, hiponatremia, hipernatremia.

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

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

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

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

Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: urticaria, edema facial, rash (que puede ser prurítico), vasculitis leucocitoclástica.

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

Experiencia post-comercialización con bortezomib: las siguientes reacciones adversas a la droga han sido identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización mundial con bortezomib. Debido a que estas reacciones se informan de modo voluntario de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la droga: bloqueo atrioventricular completo, taponamiento cardíaco, colitis isquémica, encefalopatía, disautonomía, sordera bilateral, coagulación intravascular diseminada, hepatitis, pancreatitis aguda, shock séptico, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), angioedema, enfermedad pulmonar infiltrativa aguda difusa, síndrome leucoencefalopático posterior reversible, necrólisis tóxica epidérmica, dermatosis neutrofilica febril aguda (síndrome de Sweet), meningoencefalitis de herpes, neuropatía óptica, ceguera y herpes oftálmico.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con bortezomib.

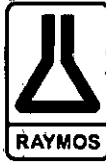
En los seres humanos, se han informado resultados fatales luego de la administración de más de 2 veces la dosis terapéutica recomendada, que estaban asociadas con la aparición aguda de la hipotensión sintomática y trombocitopenia. En el caso de una sobredosis se deben controlar los signos vitales del paciente y proporcionar atención médica de respaldo adecuada.

Los estudios en monos y perros demostraron que las dosis intravenosas de bortezomib tan bajas como dos veces la dosis clínica recomendada sobre una base de mg/m² se asociaron con aumentos de la frecuencia cardíaca, disminuciones en la contractilidad, hipotensión y muerte.

En los estudios realizados en perros, un aumento leve en el intervalo QT corregido se observó con dosis que produjeron la muerte. En los monos, las dosis de 3,0 mg/m² y superiores (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión que comenzó una hora después de la administración y progresó hasta la muerte en 12 a 14 horas luego de la administración de la droga.

Ante la eventualidad de una sobredosificación y/o intoxicación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centro de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.
- Hospital Nacional Prof. A. Posadas (011) 4654-6648/658-7777.
- Hospital General de Niños Dr. Pedro Elizalde (011) 4300-2115/4362-6063.
- Hospital de Pediatría Sor María Ludovico (0221) 451-5555.



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

PRESENTACIONES:

Envase conteniendo 1 frasco-ampolla

Los viales de **BORTEZOMIB RAYMOS** sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase, si se conservan en el envase original al abrigo de la luz.
BORTEZOMIB RAYMOS no contiene conservantes microbianos. Cuando se reconstituye según indicaciones, **BORTEZOMIB RAYMOS** se debe conservar a temperatura no mayor de 30° C. **BORTEZOMIB RAYMOS** ya reconstituido deberá administrarse dentro de las 8 horas de su preparación. El material reconstituido puede conservarse en el vial original y/o jeringa, previo a la administración. El producto puede almacenarse por hasta 8 horas en una jeringa, sin embargo, el período de conservación total del material reconstituido no debe exceder las 8 horas cuando se expone a la luz artificial.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente entre 15-30° C.
Una vez reconstituido, conservar protegido de la luz, a temperatura ambiente entre 15-30° C.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y/o no puede repelirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

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

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

Laboratorio **RAYMOS S.A.C.I.**

Cuba 2760 -C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Carlos A. González -Farmacéutico.

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



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Plantas: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires: Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



RAYMOS S.A.C.I.

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

PROYECTO DE ROTULO PRIMARIO

BORTEZOMIB RAYMOS
BORTEZOMIB 3,5 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada vial de **BORTEZOMIB RAYMOS** contiene:
Bortezomib 3,5 mg. Excipientes: Manitol 35 mg.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente no mayor a 30° C.

Una vez reconstituido conservar protegido de la luz, a temperatura ambiente no mayor a 30° C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Lote N°

Vencimiento

Laboratorio **RAYMOS S.A.C.I.**

Cuba 2760 -C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Carlos A. González -Farmacéutico.



firma Digital

VON ALVENSLEBEN Christian Alexander
APODERADO
RAYMOS SACI
30540576870



firma Digital

AGUIRRE Gustavo Hernán
Co Director Técnico
RAYMOS S.A.C.I.
30-54057687-0



firma Digital

CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

PROYECTO DE ROTULO



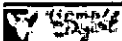
*firma
Digital*

AGUIRRE Gustavo Hernán
Co - Director Técnico
Raymos S.A.C.I
30-54057687-0



*firma
Digital*

VON ALVENSLEBEN Christian Alexander
APODERADO
RAYMOS SACI
30540576870





RAYMOS S.A.C.I

Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS

Planta: Cuba 2760 C1428AET

Buenos Aires, Argentina.

Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625

laboratorios@raymos.com

PROYECTO DE ROTULO

BORTEZOMIB RAYMOS

BORTEZOMIB 3,5 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

FÓRMULA

Cada vial de **BORTEZOMIB RAYMOS** contiene:

Bortezomib 3,5 mg.

Excipientes: Manitol 35 mg.

CONTENIDO: 1 frasco-ampolla

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN: ver prospecto adjunto.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar en su envase original, protegido de la luz a temperatura ambiente no mayor a 30° C.
Una vez reconstituido conservar protegido de la luz, a temperatura ambiente no mayor a 30° C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Lote N°

Vencimiento

Laboratorio **RAYMOS S.A.C.I.**

Cuba 2760 –C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Carlos A. González –Farmacéutico.

Elaborado en:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113





7 de septiembre de 2016

DISPOSICIÓN N° 9982

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

CERTIFICADO N° 58117

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000373-13-1

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BORTEZOMIB 3,5 mg - POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 2102

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 07 DE SEPTIEMBRE DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 9982

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58117

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: RAYMOS S.A.C.I.

Nº de Legajo de la empresa: 6805

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BORTEZOMIB RAYMOS

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

BORTEZOMIB 3,5 mg

Excipiente (s)

MANITOL 35 mg

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

Contenido por envase primario: 1 FRASCO AMPOLLA CONTENIENDO 3,5 MG DE BORTEZOMIB

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 FRASCO AMPOLLA

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, PROTEGIDO DE LA LUZ A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30° C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: NA VEZ RECONSTITUIDO CONSERVAR PROTEGIDO DE LA LUZ, A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30° C NO MAS DE 8 HORAS

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

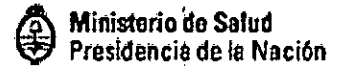
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS KEMEX S.A.	1303/16	NAZARRE 3446/54	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
RAYMOS S.A.C.I.	8100/10	CUBA 2760	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

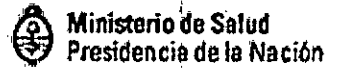
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Expediente Nº: 1-0047-0001-000373-13-1



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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