



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-608-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 2 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004913-18-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004913-18-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

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

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

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma S.A.C.I.F.I.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BORATER / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECCION / 3,5 mg, el nuevo proyecto de rótulos obrante en el documento IF-2018-35653925-APN-DERM#ANMAT (ROTULO PRIMARIO); IF-2018-35895200-APN-DERM#ANMAT (ROTULO SECUNDARIO); el nuevo proyecto de prospectos obrante en el documento IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-35654060-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 57.366, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004913-18-7

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.10.02 10:08:04 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.10.02 10:08:11 -0300



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO: ETIQUETA

BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Industria argentina

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

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

Certificado N°: 57.366

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Jorge M. Gottig Farm. Alejandra Vardaro
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-35653925-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 26 de Julio de 2018

Referencia: 4913-18-7 rotulo primario borater.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.26 08:28:12 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.26 08:28:13 -03'00'



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO: ESTUCHE

BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

Envases conteniendo 1 frasco ampolla

COMPOSICIÓN

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

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 57.366

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
Jorge L. Göttig
Farm. Argentina Ferrini
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-35895200-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Julio de 2018

Referencia: 4913-18-7 rotulo secundario borater

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117584
Date: 2018.07.27 08:42:30 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.07.27 08:42:31 -03'00'



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO

BORATER®
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Venta bajo receta archivada
Industria argentina

COMPOSICIÓN

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico.
Código ATC: L01XX32

INDICACIONES

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

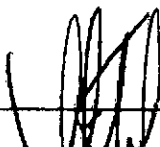
BORATER® está indicado en combinación con dexametasona o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con Mieloma Múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de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

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


BORATER® está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes con Linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción


TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE BOTTO
APODEADO

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

Farm. 
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

página 1 de 77



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



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

Bortezomib es muy selectivo para el proteosoma. En concentraciones de 10 micromolar (μM), no inhibe ninguno de una gran variedad de receptores y proteasas investigados, y su selectividad por el proteosoma es 1.500 veces superior a la que muestra por la siguiente enzima preferida. La cinética de inhibición del proteosoma se ha evaluado *in vitro*, y se ha demostrado que Bortezomib se disocia del proteosoma con una $t_{1/2}$ de 20 minutos, lo que demuestra que la inhibición del proteosoma por Bortezomib es reversible.

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

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

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

Eficacia clínica en Mieloma Múltiple no tratados anteriormente

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

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



BORATER[®]
Bortezomib 3,5 mg
 Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



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

Variable de eficacia	Bt+M+P n = 344	M+P n = 338
Tiempo hasta la progresión		
Acontecimientos n (%)	101 (29)	152 (45)
Mediana ^a (IC 95%)	20,7 meses (17,6- 24,7)	15,0 meses (14,1- 17,9)
Razón de Riesgo ^b (IC 95%)	0,54 (0,42- 0,70)	
p-valor ^c	0,000002	
Supervivencia libre de progresión		
Acontecimientos n (%)	135 (39)	190 (56)
Mediana ^a (IC 95%)	18,3 meses (16,6- 21,7)	14,0 meses (11,1- 15,0)
Razón de Riesgo ^b (IC 95%)	0,61 (0,49- 0,76)	
p-valor ^c	0,00001	
Supervivencia global*		
Acontecimientos (muertes) n (%)	176 (51,2)	211 (62,4)
Mediana ^a (IC 95%)	56,4 meses (52,8- 60,9)	43,1 meses (35,3- 48,3)
Razón de Riesgos ^b (IC 95%)	0,695 (0,567- 0,852)	
p-valor ^c	0,00043	
Tasa de respuestas población ^e n = 668	n = 337	n = 331
CR ^f n (%)	102 (30)	12 (4)
PR ^f n (%)	136 (40)	103 (31)
nCR n (%)	5 (1)	0
CR+PR ^f n (%)	238 (71)	115 (35)
p-valor ^d	< 10 ⁻¹⁰	
Reducción de la proteína M sérica población ^e n = 667	n = 336	n = 331
≥ 90% n (%)	151 (45)	34 (10)
Tiempo hasta la primera respuesta en CR + PR		
Mediana	1,4 meses	4,2 meses
Mediana^a de duración de la respuesta		
CR ^f	24,0 mo	12,8 mo
CR+PR ^f	19,9 mo	13,1 mo
Tiempo al siguiente tratamiento		
Acontecimientos n (%)	224 (65,1)	260 (76,9)
Mediana ^a (IC 95%)	27,0 meses (24,7- 31,1)	19,2 meses (17,0- 21,0)
Razón de Riesgo ^b (IC 95%)	0,557 (0,462- 0,671)	
p-valor ^c	< 0,000001	

a Estimación de Kaplan-Meier.

b Razón de riesgo estimado basado en un modelo de riesgo proporcional de Cox ajustado para factores de estratificación: B2-microglobulina, albúmina, y región. Un índice de riesgo menor de 1 indica una ventaja para VMP

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Farm. JORDI GOTTIG Co-Desarrolladora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 página 5 de 42

c p-valor nominal basado en el log-rank test estratificado ajustado a factores de estratificación: β 2-microglobulina, albúmina, y región
 d p-valor para Índice de Respuesta (CR+PR) del test chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación
 e La población de respuesta incluye a los pacientes que tenían enfermedad moderada en la situación inicial
 f CR = Respuesta Completa; PR = Respuesta Parcial. Criterio EBMT
 g Todos los pacientes aleatorizados con enfermedad secretora
 * Actualización de la supervivencia con una mediana de duración de seguimiento de 60,1 meses
 IC = Intervalo de Confianza

Pacientes candidatos a trasplante de médula ósea

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

En el Estudio 2, se comparó Bortezomib en combinación con dexametasona [BtDx, n= 240] con vincristina-adriamicina-dexametasona [VAD, n= 242]. Los pacientes del grupo BtDx recibieron cuatro ciclos de 21 días, consistiendo cada uno en Bortezomib (1,3 mg/m² por vía intravenosa dos veces por semana en los días 1, 4, 8 y 11), y dexametasona oral (40 mg/día en los días 1 a 4 y días de 9 a 12; en los ciclos 1 y 2, y en los días 1 a 4 en los ciclos 3 y 4).

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

La variable principal de eficacia del estudio fue la tasa de respuesta (CR+nCR) posinducción. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en CR+nCR a favor del grupo de BtDx. Las variables de eficacia secundarias incluyeron tasas de respuesta postrasplante (CR+nCR, CR+nCR+VGPR+PR), Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y Supervivencia Global (SG). Los principales resultados de eficacia se presentan en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Resultados de eficacia en el Estudio 2

Variables	BtDx	VAD	OR; IC 95%; valor p ^a
Estudio 2	N = 240 (población ITT)	N = 242 (población ITT)	
RR (Posinducción)			
*CR+nCR	14,6 (10,4- 19,7)	6,2 (3,5- 10,0)	2,58 (1,37- 4,85); 0,003
CR+nCR+VGPR+PR % (IC 95%)	77,1 (71,2- 82,2)	60,7 (54,3- 66,9)	2,18 (1,46- 3,24); < 0,001
RR (Postrasplante) ^b			
CR+nCR	37,5 (31,4- 44,0)	23,1 (18,0- 29,0)	1,98 (1,33- 2,95); 0,001
CR+nCR+VGPR+PR % (IC 95%)	79,6 (73,9- 84,5)	74,4 (68,4- 79,8)	1,34 (0,87- 2,05); 0,179

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; nCR = respuesta casi completa; ITT = Población por intención de tratar; RR = Tasa de respuesta; Bt = Bortezomib; BtDx = Bortezomib, dexametasona; VAD = vincristina, adriamicina, dexametasona; VGPR = muy buena respuesta parcial; PR = respuesta parcial; OR = razón de probabilidades.

* Variable principal

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

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

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



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



En el Estudio 3, se comparó el tratamiento de inducción con Bortezomib en combinación con talidomida y dexametasona [BtTDx, n= 130] frente a talidomida -dexametasona [TDx, n= 127]. Los pacientes en el grupo de BtTDx recibieron 6 ciclos de cuatro semanas, consistiendo cada uno en Bortezomib (1,3 mg/m² administrados dos veces por semana en los días 1, 4, 8, y 11, seguido de un periodo de descanso de 17 días desde el día 12 hasta el día 28), dexametasona (40 mg administrado por vía oral en los días 1 a 4 y días 8 a 11), y talidomida (50 mg al día administrado por vía oral en los días 1-14, aumentado a 100 mg en los días 15-28 y posteriormente a 200 mg al día).

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

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

Tabla 3: Resultados de eficacia en el Estudio 3

Variables	BtTDx	TDx	OR; IC 95%; valor p ^a
Estudio 3	N = 130 (población ITT)	N = 127 (población ITT)	
*RR (Post-inducción)			
CR+nCR	49,2 (40,4- 58,1)	17,3 (11,2- 25,0)	4,63 (2,61- 8,22); < 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (IC 95%)	84,6 (77,2- 90,3)	61,4 (52,4- 69,9)	3,46 (1,90- 6,27); < 0,001 ^a
*RR (Post-trasplante)			
CR+nCR	55,4 (46,4- 64,1)	34,6 (26,4- 43,6)	2,34 (1,42- 3,87); 0,001 ^a
CR+nCR+PR % (IC 95%)	77,7 (69,6- 84,5)	56,7 (47,6- 65,5)	2,66 (1,55- 4,57); < 0,001 ^a

IC = intervalo de confianza; CR = respuesta completa; nCR = respuesta casi completa; ITT = Población por Intención de tratar; RR = Tasa de respuesta; Bt = Bortezomib; BtTDx = Bortezomib, talidomida, dexametasona; TDx = talidomida, dexametasona; PR = respuesta parcial; OR = razón de probabilidades;

^a Variable principal

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

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

Eficacia clínica en Mieloma Múltiple en recaída o refractario

La seguridad y la eficacia de Bortezomib (por vía intravenosa) a la dosis recomendada de 1,3 mg/m², se valoraron en 2 ensayos: un ensayo Fase III, aleatorizado y comparativo (Estudio 4), versus dexametasona (Dx), de 669 pacientes con Mieloma Múltiple en recaída o refractario, los cuales, habían recibido 1-3 líneas previas de tratamiento, y un ensayo Fase II (Estudio 5), de una sola rama, de 202 pacientes con Mieloma Múltiple recaído y refractario, los cuales, habían recibido al menos 2 líneas previas de tratamiento y estaban progresando con su tratamiento más reciente.

En el ensayo Fase III, el tratamiento con Bortezomib llevó a significativos retrasos de la progresión, supervivencia más prolongada y ratio de respuesta más alto, comparado con el tratamiento con dexametasona (ver Tabla 4), en todos los pacientes, así como, en los pacientes que habían recibido 1 línea previa de tratamiento. Como consecuencia de un análisis intermedio predeterminado, la rama Dx fue interrumpida por recomendación del comité que supervisaba los datos y se le ofreció Bortezomib a todos los pacientes aleatorizados con Dx, independientemente del estado de enfermedad. Debido a

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE K. BOTTIG
ARQUITECTO

Firma:
Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 1

este entrecruzamiento precoz, la mediana de duración del seguimiento para los pacientes supervivientes es de 8,3 meses. Tanto en los pacientes que fueron refractarios a su último tratamiento previo como los que sí respondieron, la SG fue significativamente más larga y la tasa de respuesta significativamente más alta en la rama de Bortezomib.

De los 669 pacientes reclutados, 245 (el 37%) tenían 65 años o más. Los parámetros de respuesta, así como TTP permanecieron significativamente mejor para Bortezomib independientemente de la edad. Independientemente de los niveles de microglobulina β2 en la situación inicial, todos los parámetros de eficacia (TTP, SG y la tasa de respuesta) fueron significativamente mejorados en la rama de Bortezomib. En la población refractaria del ensayo Fase II, un comité de revisión independiente determinó las respuestas según los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT). La mediana de supervivencia de todos los pacientes participantes fue de 17 meses (intervalo < 1 a 36+ meses). Esta supervivencia fue superior a la mediana de supervivencia de 6 a 9 meses prevista por los investigadores clínicos consultores, para una población similar de pacientes. En el análisis multivariante, la tasa de respuesta fue independiente del tipo de mieloma, del estado funcional, de la presencia de delección del cromosoma 13 y del número o el tipo de tratamientos anteriores. Los pacientes sometidos a 2 o 3 protocolos terapéuticos previos tuvieron una tasa de respuesta del 32% (10/ 32), y los sometidos a más de 7 protocolos terapéuticos previos tuvieron una tasa de respuesta del 31% (21/ 67).

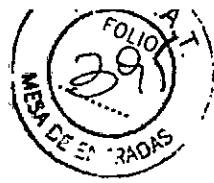
Tabla 4: Resumen de la respuesta de la enfermedad en los Estudios 4 y 5

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



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
 Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Parcial (PR)+Respuesta Mínima (MR)							
Duración Mediana Días (meses)	242 (8,0)	169 (5,6)	246 (8,1)	189 (6,2)	238 (7,8)	126 (4,1)	385*
Tiempo a la respuesta Respuesta Completa (CR) + Respuesta Parcial (PR) (días)	43	43	44	46	41	27	38*

a Población por intención de tratar (ITT)
 b p-valor de la prueba logarítmico ordinal de la estratificación; análisis por línea de terapia excluye la estratificación para la historia terapéutica; p < 0,0001
 c La población de respuesta incluye a los pacientes que tenían enfermedad moderada en la línea de inicio y recibieron al menos 1 dosis del medicamento en estudio.
 d p-valor de la prueba de chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustada para los factores de estratificación; análisis por línea de terapia excluye la estratificación según la historia terapéutica
 * Respuesta Completa (CR)+Respuesta Parcial (PR)+Respuesta Mínima (MR)
 **Respuesta Completa (CR) = Respuesta Completa (CR), (Inmunofijación negativa (IF-)); Respuesta Casi Completa (nCr) = Respuesta Completa (CR) (Inmunofijación positiva (IF+))
 NA = no aplicable, NE = no estimada TTP = Tiempo hasta la Progresión IC = Intervalo de Confianza Bt = Bortezomib; Dex = dexametasona CR = Respuesta Completa; nCr = Respuesta Casi Completa PR = Respuesta Parcial; MR = Respuesta Mínima

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

Eficacia clínica con la administración subcutánea de Bortezomib en pacientes con Mieloma Múltiple en recaída/refractario

Un estudio abierto, aleatorizado, Fase III de no inferioridad, Estudio 6, comparó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea de Bortezomib con la administración intravenosa. En el estudio participaron 222 pacientes con Mieloma Múltiple en recaída/ refractario, que fueron aleatorizados en una proporción 2:1 para recibir 1,3 mg/m2 de Bortezomib por vía subcutánea o intravenosa durante 8 ciclos. Los pacientes que no lograron una respuesta óptima (menos que Respuesta Completa [CR]) al tratamiento con Bortezomib en monoterapia tras 4 ciclos pudieron recibir 20 mg diarios de dexametasona el mismo día de la administración de Bortezomib y el día siguiente. Se excluyó a los pacientes con neuropatía periférica basal de grado ≥2 o con un recuento plaquetario <50.000/μl en el momento basal. Un total de 218 pacientes fueron evaluables en cuanto a respuesta. Este estudio cumplió su objetivo principal de no inferioridad en la tasa de respuesta (CR+PR) después de 4 ciclos de Bortezomib en monoterapia por vía tanto subcutánea como intravenosa, 42% en ambos grupos. Además, los criterios de valoración de la eficacia secundarios relacionados con la respuesta y con el tiempo hasta el acontecimiento mostraron resultados consistentes para la administración subcutánea e intravenosa (Tabla 5).

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

	Grupo de Bortezomib por vía intravenosa	Grupo de Bortezomib por vía subcutánea
Población Evaluable en cuanto a	n = 73	n = 145

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT
 TUTEUR S.A.C. F.I.A.
 JORGE GOTTIG
 APODERADO
 FARM. Sargolma Ferrini
 Directora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 página 7 de 12



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Respuesta		
Tasa de Respuesta tras 4 ciclos, n (%) ORR (CR+PR)		
Tasa de Respuesta Total (Respuesta Completa + Respuesta Parcial)	31 (42)	61 (42)
Valor p^a	0,00201	
CR n (%)	6 (8)	9 (6)
PR n (%)	25 (34)	52 (36)
nCR (Respuesta Casi Completa) n (%)	4 (5)	9 (6)
Tasa de Respuesta tras 8 ciclos, n (%)		
ORR (CR+PR)	38 (52)	76 (52)
Valor p^a	0,0001	
CR n (%)	9 (12)	15 (10)
PR n (%)	29 (40)	61 (42)
nCR n (%)	7 (10)	14 (10)
Población por Intención de Tratar^b	n = 74	n = 148
TTP (Tiempo Hasta la Progresión), meses	9,4	10,4
(IC 95%)	(7,6- 10,6)	(8,5- 11,7)
Razón de riesgo (IC 95%)^c	0,839 (0,564- 1,249)	
Valor p^d	0,38657	
Supervivencia Libre de Progresión, meses	8,0	10,2
(IC 95%)	(6,7- 9,8)	(8,1- 10,8)
Razón de riesgo (IC 95%)^c	0,824 (0,574- 1,183)	
Valor p (d)	0,295	
Supervivencia global tras 1 año (%)^e	76,7	72,6
(IC 95%)	(64,1- 85,4)	(63,1- 80,0)

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

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

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

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

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

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

Se llevó a cabo un estudio de Fase III aleatorizado, de grupos paralelos, abierto y multicéntrico en 646 pacientes para comparar la seguridad y la eficacia de Bortezomib más doxorubicina liposomal pegilada frente a Bortezomib en monoterapia en pacientes con Mieloma Múltiple que habían recibido al menos un tratamiento previo y que no habían presentado progresión durante el tratamiento basado en antraciclina. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el TTP, y los criterios secundarios fueron la SG y la tasa de respuesta global (ORR) (CR+PR), utilizando los criterios del Grupo EBMT.

Un análisis intermedio definido en el protocolo (basado en 249 acontecimientos de TTP) provocó la terminación prematura del estudio por eficacia. Este análisis intermedio mostró una reducción del riesgo de TTP del 45 % (IC 95%: 29- 57 %, $p < 0,0001$) en los pacientes tratados con la combinación de Bortezomib y doxorubicina liposomal pegilada. La mediana del TTP fue de 6,5 meses en los pacientes que recibieron Bortezomib en monoterapia, en comparación con 9,3 meses en los tratados con la combinación de Bortezomib más doxorubicina liposomal pegilada. Estos resultados, pese a no estar maduros, constituyeron el análisis final definido en el protocolo.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGÉ GOTTIG
FARMACIA

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

Co-Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 8 de 9

El análisis final de la SG realizado después de una mediana de seguimiento de 8,6 años mostró diferencias no significativas en la SG entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de SG fue de 30,8 meses (IC 95%: 25,2- 36,5 meses) para los pacientes con Bortezomib en monoterapia y de 33 meses (IC 95%: 28,9- 37,1 meses) para los pacientes tratados con la combinación de Bortezomib más doxorubicina liposomal pegilada.

Tratamiento combinado con Bortezomib y dexametasona

Al no existir ninguna comparación directa entre Bortezomib y Bortezomib combinado con dexametasona en pacientes con Mieloma Múltiple en progresión, se realizó un análisis estadístico de datos pareados para comparar los resultados del grupo no aleatorizado de Bortezomib en combinación con dexametasona (Estudio 8) con los resultados obtenidos en los grupos de Bortezomib en monoterapia de diferentes estudios de Fase III aleatorizados (Estudio 4 y 7) en la misma indicación. El análisis de datos pareados es un método estadístico en el cual los pacientes del grupo de tratamiento (por ejemplo, Bortezomib combinado con dexametasona) y los pacientes del grupo de comparación (por ejemplo, Bortezomib) se hacen comparables con respecto a los factores de confusión mediante el emparejamiento individual de los sujetos del estudio. De este modo se minimizan los efectos de los factores de confusión observados a la hora de calcular los efectos del tratamiento utilizando datos no aleatorizados.

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

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

El estudio abierto Fase II, de un solo brazo, Estudio 9, se realizó para determinar la eficacia y seguridad del retratamiento con Bortezomib. Ciento treinta pacientes (≥ 18 años) con Mieloma Múltiple que anteriormente habían presentado al menos respuesta parcial a un régimen que contenía Bortezomib, fueron retratados en el momento de la progresión. Al menos 6 meses después del tratamiento anterior, Bortezomib se inició con la última dosis tolerada de 1,3 mg/m² (n= 93) o $\leq 1,0$ mg/m² (n= 37) y se administró en los días 1, 4, 8 y 11 cada 3 semanas hasta un máximo de 8 ciclos en monoterapia o en combinación con dexametasona de acuerdo con el estándar de tratamiento. Dexametasona se administró en combinación con Bortezomib a 83 pacientes en el ciclo 1 y 11 pacientes adicionales recibieron dexametasona a lo largo de los ciclos de retratamiento con Bortezomib.

La variable principal fue la mejor respuesta confirmada al retratamiento, evaluada según los criterios EBMT. La mejor ORR (CR+PR), al retratamiento en 130 pacientes fue del 38,5% (IC 95%: 30,1- 47,4).

Eficacia clínica en Linfoma de células del manto (LCM) no tratado previamente

El Estudio 10 fue un estudio Fase III, aleatorizado, abierto que compara la eficacia y seguridad de la combinación de Bortezomib, rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BtR-CAP; n= 243) con la de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona (R-CHOP; n= 244) en pacientes adultos con LCM no tratados previamente (Estadio II, III o IV). Los pacientes en el brazo de tratamiento BtR-CAP recibieron Bortezomib (1,3 mg/m²; en los días 1, 4, 8, 11, período de descanso los días 12-21), rituximab a dosis de 375 mg/m² por vía intravenosa en el día 1; ciclofosfamida a dosis de 750 mg/m² por vía intravenosa en el día 1; doxorubicina a dosis de 50 mg/m² por vía intravenosa en el día 1; y prednisona a dosis de 100 mg/m² por vía oral en el día 1 hasta el día 5 de los 21 días del ciclo de tratamiento de Bortezomib. En pacientes con una primera respuesta documentada en el ciclo 6, se administraron 2 ciclos adicionales de Bortezomib.

La variable principal de eficacia fue SLP conforme a la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI). Las variables secundarias incluyeron, TTP, tiempo hasta el siguiente tratamiento (TNT), duración del intervalo libre de tratamiento (TFI), ORR y tasa de respuesta completa (CR/CRu), SG y la duración de la respuesta.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
 Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



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

Tabla 6: Resultados de eficacia en el Estudio 10

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

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

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

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

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

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

^f Incluye todos CR + CRu, por el CRI, médula ósea y LDH.

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

^h Incluye todos las CR+CRu+PR radiológicas por el CRI independientemente de la verificación de la médula ósea y la LDH.

CR = Respuesta Completa; CRu = Respuesta Completa no confirmada; PR = Respuesta Parcial; IC = Intervalo de Confianza, HR = Razón de Riesgo; OR = Razón de probabilidades; ITT = Población por intención de tratar

La mediana de SLP basada en la evaluación del investigador fue de 30,7 meses en el grupo BtR-CAP y de 16,1 meses en el grupo R-CHOP (HR= 0,51; p < 0,001). Se observó un beneficio estadísticamente significativo (p < 0,001) a favor del grupo de tratamiento BtR-CAP comparado con el grupo R-CHOP en el TTP (mediana 30,5 frente a 16,1 meses), TNT (mediana 44,5 frente a 24,8 meses) y TFI (mediana 40,6 frente a 20,5 meses). La mediana de duración de la respuesta completa fue de 42,1 meses en el grupo BtR-CAP en comparación con 18 meses en el grupo R-CHOP. La duración de la respuesta global fue 21,4 meses más larga en el grupo BtR-CAP (mediana de 36,5 meses frente a 15,1 meses en el grupo R-CHOP). Con una mediana de duración del seguimiento de 40 meses, la mediana de la SG (56,3 meses en el grupo R-CHOP, y no alcanzada en el grupo BtR-CAP) favoreció al grupo BtR-CAP, (HR estimado= 0,80; p = 0,173). Hubo una tendencia en la prolongación de la SG a favor del grupo BtR-CAP; la tasa de supervivencia estimada de 4 años fue de 53,9% en el grupo R-CHOP y de 64,4% en el grupo BtR-CAP.

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

JORGE L. GÖTTIG *firmado*
 Gerente Técnico
 página 10 de 42
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



La media de la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de Bortezomib en dosis múltiple osciló entre 40-193 horas. Bortezomib se elimina más rápidamente después de la primera dosis, en comparación con las dosis siguientes. La media del clearance corporal total después de la primera dosis, fue de 102 y 112 litros/hora para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente y se extendieron de 15 a 32 litros/hora y 18 a 32 litros/hora después de dosis siguientes para las dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente.

Poblaciones especiales

Edad

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

Sexo

Los valores medios del AUC dosis-normalizadas y de la C_{max} fueron comparables entre varones (n=22) y mujeres (n=17) después de la primera dosis del ciclo 1 para las dosis de 1 y 1,3 mg/m².

Raza

El efecto de la raza en la exposición a Bortezomib no pudo ser evaluada ya que la mayoría de los pacientes eran caucásicos.

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Bortezomib fue evaluada en un estudio en Fase I durante el primer ciclo de tratamiento, en 61 pacientes con cáncer y distintos grados de insuficiencia hepática, con un rango de dosis que oscilaron entre 0,5 a 1,3 mg/m².

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

Insuficiencia renal

Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal que se clasificaron de acuerdo a sus valores de CrCl en los siguientes grupos: Normal (CrCl \geq 60 ml/min/1,73 m², N=12), Leve (CrCl= 40-59 ml/min/1,73 m², N=10), Moderada (CrCl= 20-39 ml/min/1,73 m², N=9), y Grave (CrCl <20 ml/min/1,73 m², N=3). También se incluyó en el estudio un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis (N=8). Se administró a los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de Bortezomib dos veces a la semana. La exposición de Bortezomib (AUC y C_{max} dosis-normalizada) fue comparable entre todos los grupos.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Citocromo P450

Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 en los microsomas de hígado humano, con valores $IC_{50} > 30 \mu M$ ($> 11,5 \mu g/ml$). Bortezomib puede inhibir la actividad del 2C19 ($IC_{50} = 18 \mu M$, $6,9 \mu g/ml$) y aumentar la exposición a fármacos que son sustratos de esta enzima. Bortezomib no indujo la actividad del citocromo P450 3A4 y 1A2 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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

Monoterapia

BORATER® se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m² de ASC dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este periodo de tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de **BORATER®** después de una confirmación de una respuesta completa. También se recomienda que los pacientes que respondan pero que no consigan una remisión completa, reciban un total de 8 ciclos de tratamiento con **BORATER®**. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

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

El tratamiento con **BORATER®** deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o de toxicidad hematológica de grado 4, excluida la neuropatía como se indica más adelante (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Una vez resueltos los síntomas de toxicidad, podrá reiniciarse el tratamiento con **BORATER®** con una reducción de dosis del 25% (1,3 mg/m² deben reducirse a 1,0 mg/m²; 1,0 mg/m² debe reducirse a 0,7 mg/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con **BORATER®**, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Dolor neuropático y/o neuropatía periférica

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

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

Gravedad de la neuropatía	Modificación de la posología
Grado 1 (asintomática; pérdida de reflejos tendinosos profundos o parestesia) sin dolor o pérdida de la función	Ninguna
Grado 1 con dolor o grado 2 (síntomas moderados; limitación de las Actividades)	Reducir BORATER® a 1,0 mg/m ² o Modificar la pauta de tratamiento de BORATER® a 1,3 mg/m ²

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE L. GÖTTIG
APROBADO

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT 13

Farm. Rosalina Ferrini
Coordinadora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



instrumentales de la Vida Diaria [AVD]**)	una vez a la semana
Grado 2 con dolor o grado 3 (síntomas graves; limitación de los cuidados personales de las AVD***)	Interrumpir el tratamiento con BORATER® hasta la resolución de los síntomas de toxicidad. Cuando la toxicidad desaparezca, reiniciar la administración de BORATER® a dosis reducida de 0,7 mg/m ² una vez a la semana.
Grado 4 (eventos que ponen en peligro la vida; está indicada una intervención urgente) y/o neuropatía autónoma grave	Suspender BORATER®

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

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

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

Tratamiento de combinación con doxorubicina liposomal pegilada

BORATER® se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de ASC, dos veces a la semana, durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

Doxorubicina liposomal pegilada se administra a una dosis de 30 mg/m² el día 4 del ciclo de tratamiento con **BORATER®**, en una perfusión intravenosa de 1 hora, después de la inyección de **BORATER®**.

Se pueden administrar hasta 8 ciclos de este tratamiento de combinación siempre que los pacientes no hayan progresado y toleren el tratamiento. Los pacientes que alcancen una respuesta completa pueden continuar con el tratamiento durante al menos 2 ciclos después de la primera evidencia de respuesta completa, incluso si esto precisara tratamiento durante más de 8 ciclos. Los pacientes cuyos niveles de paraproteína continúen disminuyendo después de 8 ciclos pueden también continuar siempre que el tratamiento sea tolerado y los pacientes continúen respondiendo al tratamiento.

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

Combinación con dexametasona

BORATER® se administra por vía intravenosa o subcutánea a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de ASC, dos veces a la semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se debe respetar un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**. La dexametasona se administra por vía oral a dosis de 20 mg en los días 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 y 12 del ciclo de tratamiento de **BORATER®**. Los pacientes que alcancen una respuesta o una enfermedad estable después de 4 ciclos de este tratamiento de combinación pueden continuar recibiendo el mismo tratamiento de combinación hasta un máximo de 4 ciclos adicionales.

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

Ajustes de la dosis del tratamiento combinado en los pacientes con Mieloma Múltiple en progresión

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

Dosificación en pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Tratamiento de combinación con melfalán y prednisona

TUTEUR S.A. S.R.L. - C.I.F.I.A.
JORGE LAZZARIG
APOCÁLIPSO
FARM. DE GENOVA PASTIRI
Co-Dirección Técnica
página 14 de 82 A.C.I.F.I.A.

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT 14

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

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

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

Tabla 8: Régimen de dosificación para pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo

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

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

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

- El recuento de plaquetas debe ser al menos de 70 x 10⁹/l y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser al menos 1,0 x 10⁹/l.
- Las toxicidades no hematológicas deben haber resuelto a grado 1 o al nivel en condiciones iniciales.

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

Toxicidad	Modificación de la dosis o retraso
Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se observa en el ciclo previo neutropenia o trombocitopenia grado 4 prolongadas, o trombocitopenia con sangrado.	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el siguiente ciclo.
Si el recuento de plaquetas es ≤30 x 10 ⁹ /l o el RAN es ≤0,75 x 10 ⁹ /l en una dosis diaria de BORATER® (excepto en el día 1).	Suspender la dosis de BORATER® .
Si varias dosis de BORATER® son suspendidas en ciclos consecutivos debido a toxicidad (≥3 dosis durante la administración de dos veces por	Reducir la dosis de BORATER® en un nivel de dosis (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²).



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
 Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



semana o ≥ 2 dosis durante la administración semanal).	
Toxicidad no hematológica grado ≥ 3	Suspender el tratamiento con BORATER® hasta que los síntomas de toxicidad hayan disminuido a grado o al nivel basal. Luego, BORATER® puede ser reiniciado con una reducción de dosis de un nivel (de 1,3 mg/m ² a 1 mg/m ² , o de 1 mg/m ² a 0,7 mg/m ²). Para el dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con BORATER® , suspender o modificar la dosis de BORATER® como se describe en la Tabla 7.

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

Dosificación en pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (tratamiento de inducción)

Tratamiento de combinación con dexametasona

BORATER® se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de ASC dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Este período de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

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

Se administran cuatro ciclos de este tratamiento de combinación.

Tratamiento de combinación con dexametasona y talidomida

BORATER® se administra por vía intravenosa o subcutánea, a la dosis recomendada de 1,3 mg/m² de ASC dos veces por semana durante dos semanas en los días 1, 4, 8 y 11 de un ciclo de tratamiento de 28 días. Este período de 4 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

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

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

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

Tabla 10: Dosificación en pacientes con Mieloma Múltiple sin tratamiento previo y que sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

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

BORATER® + Dexametasona + Talidomida	Ciclo 1				
	Semana	1	2	3	4
	BORATER® (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Periodo de descanso	Periodo de descanso
	Talidomida 50 mg	Diario	Diario	-	-
Talidomida 100 mg ^a	-	-	Diario	Diario	

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT 16

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 JORDAN GOTTIG
 Responsable Técnica
 página 10 de 12
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



ORIGINAL



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

	Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-
Ciclo 2 a 4^b					
	BORATER® (1,3 mg/m ²)	Día 1, 4	Día 8, 11	Período de descanso	Período de descanso
	Talidomida 200 mg ^a	Diario	Diario	Diario	Diario
	Dexametasona 40 mg	Día 1, 2, 3, 4	Día 8, 9, 10, 11	-	-

^a La dosis de talidomida se aumenta a 100 mg a partir de la semana 3 del ciclo 1 sólo si la dosis de 50 mg se tolera y se aumenta a 200 mg a partir del ciclo 2 en adelante si la dosis de 100 mg se tolera.

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

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

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

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

Dosificación en Linfoma de células del manto sin tratamiento previo

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

BORATER® (dosis de 1,3 mg/m²) se administra por vía intravenosa o subcutánea en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina IV y prednisona oral (BtR-CAP) durante seis ciclos de tratamiento de 3 semanas según se indica en la Tabla 11. **BORATER®** se administra primero, seguido por rituximab. **BORATER®** se administra dos veces a la semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido de un período de descanso de 10 días (días 12-21). En los pacientes que presenten una respuesta documentada por primera vez en el ciclo 6, se recomienda la administración de 2 ciclos adicionales de BtR-CAP. Deben transcurrir por lo menos 72 horas entre la administración de dosis consecutivas de **BORATER®**.

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

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

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

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

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

- El recuento de plaquetas debe ser al menos $100 \times 10^9/l$ y el RAN debe ser al menos $1,5 \times 10^9/l$

TUTEUR S.A. S.F.A.
JORGE L. GOTTIG

Para: Bergelina Ferrini
Cada: 42
página 10 de 42
TUTEUR S.A. S.F.A.

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

- El recuento de plaquetas debe ser al menos $75 \times 10^9/l$ en pacientes con infiltración de medula ósea o secuestro esplénico
- La hemoglobina debe ser al menos 8 g/dl (al menos 4,96 mmol/l)
- Las toxicidades no hematológicas deben ser resueltas a grado 1 o situación inicial

El tratamiento con **BORATER®** deberá interrumpirse ante la aparición de cualquier toxicidad hematológica o no hematológica (excluyendo neuropatía) de grado 3, excluida la neuropatía (ver Tabla 613 y **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**). Ver la Tabla 12 por los ajustes de dosis.

De acuerdo con la práctica clínica habitual, se pueden administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración. Cuando sea clínicamente apropiado, se deben considerar transfusiones de plaquetas para el tratamiento de la trombocitopenia

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

Toxicidad	Modificación o retraso de la dosis
Toxicidad Hematológica: Neutropenia con fiebre de grado 3 o superior, neutropenia de más de 7 días de duración de grado 4 o recuento de plaquetas que no sea igual o superior a $10 \times 10^9/l$	Interrumpir el tratamiento de BORATER® por hasta 2 semanas hasta que el paciente tenga un RAN igual o superior a $0,75 \times 10^9/l$ y un recuento de plaquetas igual o superior a $25 \times 10^9/l$. • Suspender BORATER® si la toxicidad no se resuelve después de haber interrumpido BORATER® . • Si la toxicidad se resuelve de manera tal que el paciente posee un RAN igual o superior a $0,75 \times 10^9/l$ y un recuento de plaquetas igual o superior a $25 \times 10^9/l$, la dosis de BORATER® se debe reducir en 1 nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$)
Si en un día de administración de dosis (otro día diferente al día 1 de cada ciclo) de BORATER® el recuento de plaquetas es menor a $25 \times 10^9/l$ o menor $0,75 \times 10^9/l$	Se debe interrumpir el tratamiento de BORATER®
Toxicidades no hematológicas de grado 3 o mayores consideradas relacionadas con BORATER®	Interrumpir el tratamiento de BORATER® hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a grado 2 o mejor. Después, se puede reiniciar el tratamiento con BORATER® con una reducción de un nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg/m}^2$ a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a $0,7 \text{ mg/m}^2$). Para el dolor neuropático relacionado con BORATER® y/o la neuropatía periférica, mantener o modificar BORATER® como se explica en la Tabla 7.

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



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



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

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

BORATER® (dosis de 1,3 mg/m²) se administra dos veces a la semana durante dos semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido de un período de descanso de 10 días (días 12-21). Para extender la terapia a más de 8 ciclos, **BORATER®** puede administrarse con el esquema estándar o, para Mieloma Múltiple recurrente, según un esquema de mantenimiento de una dosis semanal durante 4 semanas (días 1, 8, 15 y 22) seguido de un período de descanso de 13 días (días 23 a 35). Deben transcurrir al menos 72 hs entre dosis consecutivas de **BORATER®**.

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

La terapia con **BORATER®** debe ser suspendida al inicio de cualquier toxicidad grado 3 no hematológica o grado 4 hematológica excluyendo la neuropatía como se discute a continuación (Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**). Una vez que los síntomas de toxicidad han sido resueltos, la terapia con **BORATER®** se puede reanudar con una reducción de la dosis del 25% (de 1,3 mg/m² a 1 mg/m², o de 1 mg/m² a 0,7 mg/m²). Si la toxicidad no se resuelve o si reaparece con la dosis más baja, deberá considerarse la suspensión del tratamiento con **BORATER®**, salvo que los efectos beneficiosos de dicho tratamiento superen claramente los riesgos.

Modificaciones de la dosis para la neuropatía periférica

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

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

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

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

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

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JONAS GOTTIG FERRARI, Angelina Ferrini
Coordinadora Técnica
pagina 10 de 42
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
 Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Grado 4 consecuencias potencialmente mortales, indicación de intervención urgente y/o neuropatía autónoma grave	Discontinuar BORATER® .
---	--------------------------------

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

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

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

Dosificación en pacientes con insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática leve no requieren un ajuste de la dosis inicial y deben ser tratados según la dosis recomendada de **BORATER®**. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave deben iniciar el tratamiento con **BORATER®** con una dosis reducida de 0,7 mg/m² por inyección durante el primer ciclo, y se puede considerar un aumento de la dosis subsiguiente de 1,0 mg/m² o una posterior reducción de la dosis de 0,5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (Ver Tabla 14).

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

Insuficiencia hepática	Nivel de Bilirrubina	Niveles de AST	Modificación de la Dosis Inicial
Leve	≤ 1,0x LSN	> LSN	Ninguna
	> 1,0x – 1,5x LSN	Cualquiera	Ninguna
Moderada	> 1,5x – 3x LSN	Cualquiera	Reducir la dosis de BORATER® a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Considerar el aumento de la dosis a 1,0 mg/m ² o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en base a la tolerancia del paciente.
Grave	> 3x LSN	Cualquiera	

AST: aspartato aminotransferasa.

LSN: límite superior del rango normal.

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal

La farmacocinética de Bortezomib no está afectada en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (ClCr >20 ml/min/1,73 m²), por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en estos pacientes. Se desconoce si la farmacocinética de Bortezomib está afectada en pacientes con insuficiencia renal grave sin estar en diálisis (ClCr <20 ml/min/1,73 m²). Se debe administrar **BORATER®** después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib (ver **FARMACOCINÉTICA**).

Dosificación en pacientes de edad avanzada

No hay datos que indiquen la necesidad de ajustar la dosis en pacientes mayores de 65 años con Mieloma Múltiple o Linfoma de Células del Manto.

No hay estudios sobre el uso de **BORATER®** en pacientes de edad avanzada con Mieloma Múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia seguida de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas en esta población.

En un estudio en Linfoma de Células del Manto en pacientes no tratados previamente, el 42,9% y el 10,4% de los pacientes expuestos a **BORATER®** estaban en un rango de 65-74 años y ≥75 años, respectivamente. En pacientes ≥75 años, ambos regímenes, BtR-CAP así como R-CHOP, fueron menos tolerados (ver **REACCIONES ADVERSAS**).



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Población pediátrica

La seguridad y eficacia de **BORATER®** no ha sido establecida en niños menores de 18 años. No hay datos disponibles.

Precauciones en la administración

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

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

Inyección intravenosa

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

Inyección Subcutánea

En la administración subcutánea, los sitios de inyección (muslo o abdomen) deben ser rotados. La solución se debe inyectar en un ángulo de 45-90°. Las nuevas inyecciones deben ser administradas alejadas del sitio anterior y nunca en zonas donde el sitio esté sensible, lesionado, eritematoso o endurecido.

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

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

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

Reconstitución/ Preparación para la administración intravenosa y subcutánea

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

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

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

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

TUTEUA S.A. S.R.L. F.I.A.

JORGE AGOTTIG

RESPONSABLE

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

Firm. de Guisela Ferrini
página 20 de 42 técnica



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección



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

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

- Administración intravenosa (1 mg/ml)

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

- Administración subcutánea (2,5 mg/ml)

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

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

Estabilidad

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

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

CONTRAINDICACIONES

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

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

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

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

ADVERTENCIAS

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



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Administración intratecal

Se han descrito casos mortales tras la administración intratecal accidental de Bortezomib. Bortezomib 3,5 mg polvo liofilizado para inyección se puede administrar por vía intravenosa o subcutánea. Bortezomib no se debe administrar por vía intratecal.

Neuropatía periférica

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

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

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

Debe considerarse en los pacientes que experimenten neuropatía periférica o el empeoramiento de ésta durante el tratamiento con Bortezomib, la reducción de la dosis y/o un esquema de dosis menos intenso (Ver **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). En un estudio de Fase III de Mieloma Múltiple recurrente de Bortezomib versus dexametasona, una mejora o resolución de la neuropatía periférica fue reportado en el 48% de los pacientes con neuropatía periférica grado ≥ 2 luego del ajuste de dosis o suspensión. La mejora o resolución de la neuropatía periférica fue reportado en el 73% de los pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a neuropatía grado ≥ 2 o que presentaron neuropatía periférica grado ≥ 3 en la Fase II del estudio de Mieloma Múltiple. El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no ha sido estudiado en Linfoma de Células del Manto.

Se debe valorar la conveniencia de vigilar de forma precoz y periódica mediante evaluación neurológica la aparición de síntomas de neuropatía emergente debidos al tratamiento en pacientes que reciben Bortezomib en combinación con medicamentos que se conoce que están asociados con neuropatía (p.ej., talidomida) y se debe considerar una adecuada reducción de dosis o la interrupción del tratamiento.

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



ORIGINAL



BORATER[®]
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Toxicidad hematológica

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

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

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia desde el principio hasta el final del tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la transfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

En pacientes con Linfoma de Células del Manto, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo. En el Estudio 10, se administró soporte con factores estimulantes de colonias al 78% de los pacientes del brazo BtR-CAP y al 61% de los pacientes del brazo R-CHOP. Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Hipotensión

El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ ortostática. La mayor parte de las reacciones fueron de carácter leve a moderado, fueron observadas durante todo el



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes necesitaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del SNA. Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se debe tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicamentos conocidos por estar asociados con la hipotensión y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/ postural puede incluir un ajuste de los medicamentos antihipertensivos, hidratación y la administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

Toxicidad cardíaca

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

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

Exploraciones complementarias del electrocardiograma

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

Toxicidad pulmonar

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

En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) por infusión continua con daunorubicina y Bortezomib durante 24 horas, para tratar recaídas de leucemia mieloide aguda, murieron en el curso del tratamiento debido a SDRA temprano y el estudio



ORIGINAL



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

fue cerrado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 g/m² por día) por infusión continua, más de 24 horas.

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

En el caso de síntomas cardiopulmonares nuevos o agravados (por ejemplo, tos, disnea), considerar la interrupción del tratamiento con Bortezomib hasta que no se lleve a cabo una evaluación diagnóstica inmediata y completa.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

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

Toxicidad gastrointestinal

El tratamiento con Bortezomib puede provocar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**), que a veces requieren el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos. Puede ocurrir íleo paralítico con poca frecuencia (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Por lo tanto, los pacientes que experimenten constipación deberán ser estrechamente monitoreados. Para prevenir la deshidratación se debe administrar reemplazo de fluidos y electrolitos. Interrumpir Bortezomib ante síntomas graves.

Trombocitopenia/ Neutropenia

Bortezomib está asociado con trombocitopenia y neutropenia que siguen un patrón cíclico con nadires que ocurren después de la última dosis de cada ciclo y con una recuperación típica antes del inicio del ciclo posterior. El patrón cíclico de plaquetas y neutrófilos disminuye y la recuperación se mantuvo constante en los estudios de Mieloma múltiple y Linfoma de células del manto, sin evidencia de trombocitopenia o neutropenia acumulativas en los regímenes de tratamiento estudiados.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) se deben supervisar con frecuencia durante el tratamiento con Bortezomib. Los recuentos de plaquetas deben medirse antes de cada dosis de Bortezomib. Ajustar la dosis/ pauta posológica para trombocitopenia (ver Tablas 9 y 12 y **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**). Se ha presentado hemorragia gastrointestinal e intracerebral durante trombocitopenia en relación con Bortezomib. Prestar apoyo con transfusiones y cuidados paliativos según los lineamientos publicados.

En el estudio de Mieloma Múltiple recurrente con agente único que comparó Bortezomib frente a dexametasona, el nadir del recuento medio de plaquetas medido fue aproximadamente el 40% del valor basal. La gravedad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la Tabla 16. En el estudio de Bortezomib versus dexametasona en Mieloma Múltiple recurrente, la incidencia de sangrado (grado \geq 3) fue del 2% en el grupo tratado con Bortezomib y < 1% en el grupo tratado con dexametasona.

TUTEUR S.A.C.I.F.A.

JORGE L. GOTTIG

ABOGADO

IV-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

26

Firma: Jorgelina Ferrini
Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.A.

página 26 de 42



ORIGINAL



BORATER[®]
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

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

Recuento de plaquetas previo al tratamiento [†]	Número de pacientes (N = 331)**	Número (%) de pacientes con recuento de plaquetas < 10.000/μl	Número (%) de pacientes con recuento de plaquetas 10.000 - 25.000/μl
≥ 75.000/μl	309	8 (3%)	36 (12%)
≥ 50.000/μl - < 75.000/μl	14	2 (14%)	11 (79%)
≥ 10.000/μl - < 50.000/μl	7	1 (14%)	5 (71%)

[†]Recuento basal de plaquetas 50.000/μl.

**Faltaron los datos al inicio para un paciente.

En el estudio combinado de Bortezomib con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (BtR-CAP) en pacientes con Linfoma de Células del Manto sin tratamiento previo, la incidencia de trombocitopenia (≥ grado 4) fue del 32% frente al 1% para el grupo de rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) según se indica en la Tabla 12. La incidencia de eventos hemorrágicos (≥ grado 3) fue del 1% en el grupo de BtR-CAP (3 pacientes) y < 1% en el grupo de R-CHOP (1 paciente).

Se realizaron transfusiones de plaquetas al 23% de los pacientes del grupo de BtR-CAP y al 3% de los pacientes del grupo de R-CHOP.

La incidencia de neutropenia (≥ grado 4) fue del 70% en el grupo de BtR-CAP y del 52% en el grupo de R-CHOP. La incidencia de neutropenia febril (≥ grado 4) fue del 5% en el grupo de BtR-CAP y del 6% en el grupo de R-CHOP. Se proporcionó apoyo del factor de crecimiento mielóide a una tasa del 78% en el grupo de BtR-CAP y del 61% en el grupo de R-CHOP.

Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral ha sido reportado con el tratamiento con Bortezomib. Los pacientes con riesgo de lisis tumoral son aquellos con alta carga tumoral antes del tratamiento. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca y se deben tomar las precauciones adecuadas.

Toxicidad hepática

Casos de insuficiencia hepática aguda han sido reportados en pacientes en tratamiento con múltiples medicamentos concomitantes y con serias condiciones médicas de base. Se han reportado otras reacciones hepáticas incluyendo hepatitis, incremento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. Se debe interrumpir el tratamiento con Bortezomib para evaluar la reversibilidad. Hay información limitada sobre la reexposición en estos pacientes.

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

Reactivación del virus herpes zóster

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

En un estudio Fase III en pacientes con Mieloma Múltiple no tratados anteriormente, la incidencia global de reactivación del virus herpes zóster fue más frecuente en pacientes tratados con

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 JORGE L. GOTTIG Arm. J. Virginia Ferrini
 4900 R. página 26 de 42 ora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Bortezomib+Melfalán+Prednisona comparado con Melfalán+Prednisona (14% versus 4% respectivamente).

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

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

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

Convulsiones

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

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB)

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

Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con Mieloma Múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**).

Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con Bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades (ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** y **FARMACOCINÉTICA**).

Medicamentos concomitantes

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

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

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGÉ L. BOTTIG
APOBENILUD

2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

Farm. Selectina Ferrini
Co. Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
página 28 de 47



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



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

PRECAUCIONES

Cuando Bortezomib se administre en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el prospecto de dichos medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Bortezomib. Cuando se administre con Talidomida, se precisa una particular atención tanto en los requisitos de pruebas de embarazo como a los de prevención del embarazo (ver *Uso en poblaciones específicas – Embarazo*).

Interacciones medicamentosas

Los estudios *in vitro* indican que Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas del citocromo P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. Dada la limitada contribución (7%) de CYP2D6 al metabolismo de Bortezomib, no es de esperar que el fenotipo de metabolizador lento de CYP2D6 modifique la disponibilidad general del fármaco.

Inhibidores del CYP3A4

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

Inhibidores del CYP2C19

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

Inductores del CYP3A4

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

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

Dexametasona

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

Melfalán-prednisona

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

Durante los ensayos clínicos se describieron hipoglucemia e hiperglucemia poco frecuente y frecuente en los pacientes que recibían antidiabéticos orales. Los pacientes con medicación antidiabética oral,



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



tratados con Bortezomib, pueden necesitar una vigilancia estricta de la glucemia con ajuste de las dosis de los antidiabéticos.

Uso en poblaciones específicas

Anticoncepción en hombre y mujeres

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

Embarazo

Embarazo Categoría D.

Bortezomib no fue teratogénico en estudios preclínicos de desarrollo de toxicidad en ratas y conejos a la dosis más alta evaluada (0,075 mg/kg; 0,5 mg/m² en ratas y 0,05 mg/kg; 0,6 mg/m² en conejos) administrada durante la organogénesis. Las dosis son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de 1,3 mg/m² en base al área de superficie corporal.

Las conejas preñadas que recibieron Bortezomib durante la organogénesis a una dosis de 0,05 mg/kg (0,6 mg/m²), experimentaron pérdida postimplantación y disminución en el número de fetos vivos. Los fetos vivos de esta camada además mostraron disminuciones significativas en el peso fetal. La dosis es aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m² en base al área de superficie corporal.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

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

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

Uso pediátrico

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

Uso en pacientes de edad avanzada

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



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



fue del 64%, 78% y 75% para los pacientes ≤ 50 , 51-64 y ≥ 65 años tratados con Bortezomib, respectivamente (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

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

Pacientes con insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en Mieloma Múltiple por lo que los pacientes con insuficiencia renal deben ser vigilados estrictamente (ver **PRECAUCIONES** y **FARMACOCINÉTICA**)

Pacientes con insuficiencia hepática

La exposición de Bortezomib está aumentada en pacientes insuficiencia hepática moderada (bilirrubina $\geq 1,5$ - 3x LSN) y grave (bilirrubina $> 3x$ LSN). La dosis de inicio debe ser reducida en estos pacientes (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pacientes con diabetes

Durante ensayos clínicos, se reportaron casos de hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes diabéticos tratados con hipoglucemiantes orales. Los pacientes tratados con agentes antidiabéticos que reciban Bortezomib, pueden requerir un monitoreo cercano de los niveles de glucosa en sangre y un ajuste de la dosis de su medicación antidiabética.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

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

Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo de aberraciones cromosómicas *in vitro* utilizando células de ovario de hámster chino. Bortezomib no fue genotóxico cuando fue evaluado en un ensayo de mutagenicidad *in vitro* (Test de Ames) e *in vivo* en un ensayo de micronúcleos en ratones.

No se realizaron estudios de fertilidad con Bortezomib, pero se ha realizado la evaluación de tejidos reproductivos en estudios de toxicidad general. En un estudio de toxicidad en ratas de 6 meses, se observaron efectos degenerativos en el ovario a dosis $\geq 0,3$ mg/m² (una cuarta parte de la dosis clínica recomendada), y se produjeron cambios degenerativos en los testículos a dosis de 1,2 mg/m². Bortezomib puede tener un efecto potencial sobre la fertilidad masculina y femenina.

Riesgo embriofetal

Las mujeres con potencial reproductivo deben evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib. Cuando Bortezomib fue administrado a conejos durante la organogénesis a una dosis aproximadamente 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/m² en base al área de superficie corporal, se observó pérdida postimplantación y disminución en el número de fetos vivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Datos preclínicos sobre seguridad

En la prueba de aberraciones cromosómicas *in vitro* efectuada en células de ovario de hámster chino (OHC), Bortezomib presentó actividad clastógena (aberraciones estructurales de los cromosomas) en

REF 2018-35654028-APN-DERM#ANMAT
TUTEUR S.A.C. FARMACIA
JORGE L. PASAIBI de Directora Técnica
ANDERHUO TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



concentraciones de sólo 3,125 µg /ml, las más bajas valoradas. Bortezomib no resultó genotóxico en la prueba de mutagenicidad *in vitro* (prueba de Ames) ni en el estudio de micronúcleos del ratón *in vivo*. Estudios de toxicidad desarrollados en ratas y conejos, demuestran letalidad embriofetal en dosis maternas tóxicas, pero sin toxicidad embriofetal directa con dosis inferiores a las tóxicas para la madre. No se han realizado estudios de fertilidad, pero en los estudios de toxicidad general se estudiaron los tejidos reproductivos. En el estudio de 6 meses sobre ratas, se observaron efectos degenerativos tanto en los testículos, como en los ovarios. Por lo tanto, es probable que Bortezomib tenga un efecto potencial en la fertilidad masculina o femenina. No se han llevado a cabo estudios de desarrollo peri y posnatal.

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

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

Estudios farmacológicos de seguridad cardiovascular en monos y perros, muestran que dosis intravenosas aproximadamente dos a tres veces la dosis clínica recomendada en mg/m², se asocian con aumentos del ritmo cardíaco, disminuciones en contractibilidad, hipotensión y muerte. En los perros, la disminución de contractibilidad cardíaca y la hipotensión respondieron a la intervención aguda con agentes inotrópicos positivos o agentes hipertensores. Además, en estudios en perros, se observó un aumento leve en el intervalo QT corregido.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Resumen tabulado de reacciones adversas

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

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

Mieloma Múltiple

Las siguientes reacciones adversas en la **Tabla 17**, fueron consideradas por los investigadores como al menos probablemente o posiblemente relacionadas con Bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en un conjunto de datos integrados de 5.476 pacientes, de los cuales 3.996 fueron tratados con

TE-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT
TUTEUR S.A. C.I.F.A.
DORA C. BOTTIGER Dargolina Ferrini
Argentina 32 de Directora Técnica
TUTEUR S.A. C.I.F.A.



ORIGINAL



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
 Polvo liofilizado para inyección

Bortezomib a 1,3 mg/m² e incluidos en la Tabla 17. En total, Bortezomib fue administrado para el tratamiento del Mieloma Múltiple en 3.974 pacientes.

Tabla 17: Reacciones adversas en pacientes con Mieloma Múltiple tratados con Bortezomib en monoterapia o en combinación

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



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
 Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



		Hipercloremia*, Hiperfosfatemia*, Trastorno metabólico, Deficiencia del complejo de vitamina B, Deficiencia de vitamina B12, Gota, Incremento del apetito, Intolerancia al alcohol
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, Trastorno de ansiedad*, Trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco frecuentes	Trastorno mental*, Alucinaciones*, Trastorno psicótico*, Confusión*, Inquietud
	Raras	Ideación suicida*, Trastorno de adaptación, Delirio, Disminución de la libido
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatías*, Neuropatía periférica sensitiva, Disestesia*, Neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatía motora*, Pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), Mareo*, Disgeusia*, Letargo, Cefalea*
	Poco frecuentes	Tembler, Neuropatía periférica sensitivo-motora, Discinesia*, Alteración de la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, Pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, Encefalopatía*, Síndrome de encefalopatía posterior reversible*, Neurotoxicidad, Trastornos convulsivos*, Neuralgia postherpética, Trastorno del habla*, Síndrome de las piernas inquietas, Migraña, Cialgia, Trastorno de la atención, Reflejos anormales*, Parosmia
	Raras	Hemorragia cerebral*, Hemorragia intracraneal (incluyendo subaracnoidea)*, Edema cerebral, Accidente isquémico transitorio, Coma, Desequilibrio del sistema nervioso autónomo, Neuropatía autónoma, Parálisis craneal*, Parálisis*, Paresia*, Presíncope, Síndrome del tronco encefálico, Trastorno cerebrovascular, Lesión de raíces nerviosas, Hiperactividad psicomotora, Compresión de médula espinal, Trastorno cognitivo NE, Disfunción motora, Trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, Babeo, Hipotonía
Trastornos oculares	Frecuentes	Hinchazón de ojo*, Trastornos de la visión*, Conjuntivitis*
	Poco frecuentes	Hemorragia ocular*, Infección de los párpados*, Inflamación ocular*, Diplopía, Ojo seco*, Irritación ocular*, Dolor de ojo, Aumento del lagrimeo, Secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, Exoftalmia, Retinitis, Escotoma, Trastorno ocular (incluyendo los párpados) NE, Dacrioadenitis adquirida, Fotofobia, Fotopsia, Neuropatía óptica*, Diferentes grados de deterioro de la visión (hasta ceguera)*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo*
	Poco frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia (hasta e incluyendo sordera), Molestias de oídos*
	Raras	Hemorragia de oído, Neuronitis vestibular, Trastorno del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes	Taponamiento cardíaco*, Paro cardiorrespiratorio*, Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), Insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, Arritmia*, Taquicardia*, Palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, Miocardiopatía*, Disfunción ventricular*, Bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, Infarto de miocardio*, Bloqueo auriculoventricular*, Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, Trastornos de la válvula cardíaca*, Insuficiencia coronaria, Paro sinusal

TUTEUR S.A.S. 018-35654028-APN-DERM#ANMAT
 JORGE L. GOTTIG
 APODERADO
 Patricia J. Gallina Perini
 página 04 de 42
 TUTEUR S.A.C.I.F.A.



ORIGINAL



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión*, Hipotensión ortostática, Hipertensión*
	Poco frecuentes	Accidente cerebrovascular*, Trombosis venosa profunda*, Hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), Colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), Flebitis, Rubefacción*, Hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, Hiperemia (incluyendo ocular)
	Raras	Embolismo periférico, Linfedema, Palidez, Eritromelalgia, Vasodilatación, Decoloración venosa, Insuficiencia venosa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías respiratorias altas/bajas*, Tos*
	Poco frecuentes	Embolismo pulmonar, Derrame pleural, Edema pulmonar (incluyendo agudo), Hemorragia alveolar pulmonar*, Broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, Hipoxemia*, Congestión de vías respiratorias*, Hipoxia, Pleuritis*, Hipo, Rinorrea, Disfonía, Sibilancias
	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de distrés respiratorio agudo, Apnea, Neumotórax, Atelectasia, Hipertensión pulmonar, Hemoptisis, Hiperventilación, Ortopnea, Neumonitis, Alcalosis respiratoria, Taquipnea, Fibrosis pulmonar, Trastorno bronquial*, Hipocapnia*, Neumopatía intersticial, Infiltración pulmonar, Tirantez de garganta, Sequedad de garganta, Aumento de la secreción de vías respiratorias altas, Irritación de garganta, Síndrome de tos de vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas, Vómitos*, Diarrea*, Constipación
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, Dispepsia, Estomatitis*, Distensión abdominal, Dolor orofaríngeo*, Dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, Trastorno oral*, Flatulencia
	Poco frecuentes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, Hematemesis, Hinchazón de los labios*, Obstrucción gastrointestinal (incluyendo íleo)*, Molestias abdominales, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, Sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i>)*, Colitis isquémica*, Inflamación gastrointestinal*, Disfagia, Síndrome de intestino irritable, Trastorno gastrointestinal NE, Lengua saburral, Trastorno de la motilidad gastrointestinal*, Trastorno de las glándulas salivales*
Trastornos hepato biliares	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, Edema lingual*, Ascitis, Esofagitis, Queilitis, Incontinencia fecal, Atonía del esfínter anal, Fecaloma*, Úlcera y perforación gastrointestinal*, Hipertrofia gingival, Megacolon, Secreción rectal, Ampollas orofaríngeas*, Dolor de labios, Periodontitis, Fisura anal, Cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, Heces anómalas
	Frecuentes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Insuficiencia hepática, Hepatomegalia, Síndrome de Budd-Chiari, Hepatitis por citomegalovirus, Hemorragia hepática, Colelitiasis
	Frecuentes	Exantema*, Prurito*, Eritema, Dermatitis*, Piel seca
	Poco	Eritema multiforme, Urticaria, Dermatitis neutrofilica febril

IB-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT
 TUTEUR S.A. C.V. F.I.A.
 JORGE E. GOTTIG
 APDO. N.º 13 de 2018
 Página 35 de 42
 Dra. Julianna Ferrini
 Co-ordinadora Técnica
 TUTEUR S.A. C.V. F.I.A.



ORIGINAL



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

	frecuentes	aguda, Erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica [#] , Síndrome de Stevens-Johnson [#] , Dermatitis [*] , Trastorno capilar [*] , Petequias, Equimosis, Lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea [*] , Psoriasis, Hiperhidrosis, Sudores nocturnos, Úlcera de cúbito, Acné [*] , Ampolla [*] , Trastorno de la pigmentación [*]
	Raras	Reacción cutánea, Infiltración linfocítica de Jessner, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, Pápula, Reacción de fotosensibilidad, Seborrea, Sudor frío, Trastorno cutáneo NE, Eritrosis, Úlcera cutánea, Trastorno de las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético [*]
	Frecuentes	Espasmos musculares [*] , Dolor de las extremidades, Debilidad muscular
	Poco frecuentes	Contracciones musculares, Tumefacción articular, Artritis [*] , Rigidez articular, Miopatías [*] , Sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, Síndrome de la articulación temporomandibular, Fístula, Derrame articular, Dolor de mandíbula, Trastorno óseo, Infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo [*] , Quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Insuficiencia renal [*]
	Poco frecuentes	Insuficiencia renal aguda, Insuficiencia renal crónica [*] , Infección urinaria [*] , Signos y síntomas en las vías urinarias [*] , Hematuria [*] , Retención urinaria, Trastorno de la micción [*] , Proteinuria, Azoemia, Oliguria [*] , Polaquiuria
	Raras	Irritación de vejiga
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Hemorragia vaginal, Dolor genital [*] , Disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular [*] , Prostatitis, Trastorno mamario en las mujeres, Hipersensibilidad del epidídimo, Epididimitis, Dolor pélvico, Úlceras vulvares
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Raras	Aplasia, Malformación gastrointestinal, Ictiosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Pirexia [*] , Fatiga, Astenia
	Frecuentes	Edema (incluyendo periférico), Escalofríos, Dolor [*] , Malestar [*]
	Poco frecuentes	Deterioro de la salud física general [*] , Edema facial [*] , Reacción en el lugar de inyección [*] , Trastorno de las mucosas [*] , Dolor torácico, Alteración de la marcha, Sensación de frío, Extravasación [*] , Complicación relacionada con el catéter [*] , Cambio en la sed [*] , Malestar torácico, Sensación de cambio de la temperatura corporal [*] , Dolor en el lugar de inyección [*]
	Raras	Muerte (incluyendo súbita), Falla multiorgánica, Hemorragia en el lugar de inyección [*] , Hernia (incluyendo de hiato) [*] , Deterioro de la cicatrización [*] , Inflamación, Flebitis en el lugar de inyección [*] , Hipersensibilidad a la exploración, Úlcera, Irritabilidad, Dolor torácico no cardíaco, Dolor en el lugar del catéter, Sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Adelgazamiento
	Poco	Hiperbilirrubinemia [*] , Análisis de proteínas anormal [*] , Aumento

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
 JORGE A. GOTTIG Farm. ~~Estimada~~ Perini
 página 30 de 30 Estora Técnica
 TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



	frecuentes	de peso, Análisis sanguíneo anormal*, Aumento de la proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, Alteración del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, Descenso del pH gástrico, Aumento de la agregación plaquetaria, Aumento de la troponina I, Serología e identificación vírica*, Análisis de orina anormal*
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuentes	Caídas, Contusiones
	Raras	Reacción a la transfusión, Fracturas*, Escalofríos*, Lesión facial, Lesión articular*, Quemaduras, Laceraciones, Dolor relacionado con el procedimiento, Lesiones por radiación*
Procedimientos médicos y quirúrgicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

* Agrupación de más de un término preferente de MedDRA

* Reacción adversa poscomercialización

Linfoma de Células del Manto (LCM)

El perfil de seguridad de Bortezomib en 240 pacientes con LCM tratados con Bortezomib a 1,3 mg/m² en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, y prednisona (BtR-CAP) frente a 242 pacientes tratados con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona [R-CHOP] fue relativamente consistente con el observado en pacientes con Mieloma Múltiple con las principales diferencias descritas a continuación. Las reacciones adversas adicionales identificadas asociadas con el uso del tratamiento en combinación (BtR-CAP) fueron infección por hepatitis B (< 1%) e isquemia miocárdica (1,3%). La incidencia similar de estos eventos en ambos brazos de tratamiento es indicativa de que estas reacciones adversas no son atribuibles solamente a Bortezomib. Las notables diferencias en la población de pacientes con LCM en comparación con los pacientes de los estudios en Mieloma Múltiple, resultó en una incidencia de reacciones adversas hematológicas un $\geq 5\%$ superior (neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, anemia, linfopenia), neuropatía periférica sensitiva, hipertensión, pirexia, neumonía, estomatitis, y trastorno capilar.

A continuación, en la **Tabla 18** se incluyen las reacciones adversas identificadas con una incidencia $\geq 1\%$, incidencia similar o superior en el brazo BtR-CAP y con al menos una relación causal posible o probable con los componentes del brazo BtR-CAP. También están incluidas las reacciones adversas identificadas en el brazo BtR-CAP que los investigadores consideraron con al menos una relación causal posible o probable con Bortezomib en base a datos históricos en los estudios de Mieloma Múltiple.

Tabla 18: Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de Células del Manto tratados con BtR-CAP

Clasificación por órgano y sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Neumonía*
	Frecuentes	Sepsis (incluyendo shock séptico)*, herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), infección por virus herpes*, infecciones bacterianas*, infección de las vías respiratorias altas/ bajas*, infección fúngica*, herpes simple*
	Poco frecuentes	Hepatitis B, infección*, bronconeumonía

IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.
JONC 1600116 Farm. Sotgiolina Ferrini
Módulo 37 de 42
Módulo 37 de 42
TUTEUR S.A. C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Trombocitopenia*, neutropenia febril, neutropenia*, leucopenia*, anemia*, linfopenia*
	Poco frecuentes	Pancitopenia*
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad*
	Poco frecuentes	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida de apetito
	Frecuentes	hipopotasemia*, glucemia anormal*, hiponatremia*, diabetes mellitus*, retención de líquidos
	Poco frecuentes	síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Trastornos y alteraciones del sueño*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Neuropatía periférica sensitiva, disestesia*, neuralgia*
	Frecuentes	Neuropatías*, neuropatía motora*, pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), encefalopatía*, neuropatía periférica sensitivo-motora, mareo*, disgeusia*, neuropatía autónoma
	Poco frecuentes	Desequilibrio del sistema nervioso autónomo
Trastornos oculares	Frecuentes	Trastornos de la visión*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*
	Poco frecuentes	Vértigo*, hipoacusia (hasta e incluyendo sordera)
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), arritmia*, insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, isquemia miocárdica, disfunción ventricular*
	Poco frecuentes	Trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico)
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipertensión*, hipotensión*, hipotensión ortostática
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Disnea*, Tos*, Hipo
	Poco frecuentes	Síndrome de Distrés respiratorio agudo, embolismo pulmonar, Neumonitis, hipertensión pulmonar, edema pulmonar (incluyendo agudo)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas y vómitos*, diarrea*, estomatitis*, constipación
	Frecuentes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo las mucosas)*, distensión abdominal, dispepsia, dolor orofaríngeo*, gastritis*, úlceras bucales*, molestias abdominales, disfagia, inflamación gastrointestinal*, dolor abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, trastorno oral*
	Poco frecuentes	Colitis (incluyendo colitis por <i>Clostridium difficile</i>)*
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático)
	Poco frecuentes	Insuficiencia hepática



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



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

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

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

Linfoma de Células del Manto

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

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

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

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

Pacientes de edad avanzada con linfoma de células del manto

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

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

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

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

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

AP/2018-35654028-APN-DERM#ANMAT
TUTEUR S.A.C. F.I.A.
JOHANA GOTTIG, arm. Lucilina Ferrini
TUTEUR S.A.C. I.F.I.A.
pagina 40 de 40



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Retratamiento de pacientes con Mieloma Múltiple en recaída

En un estudio en el que el retratamiento con Bortezomib fue administrado a 130 pacientes con Mieloma Múltiple en recaída, que previamente tenían al menos respuesta parcial a un régimen que incluía Bortezomib, los acontecimientos adversos más frecuentes de todos los grados que aparecieron en al menos el 25% de los pacientes fueron trombocitopenia (55%), neuropatía (40%), anemia (37%), diarrea (35%), y constipación (28%). Todos los grados de neuropatía periférica y neuropatía periférica de grado ≥ 3 se observaron en un 40% y un 8,5% de los pacientes, respectivamente.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con Bortezomib. En humanos, se han reportado desenlaces fatales luego de la administración de más de dos veces la dosis terapéutica recomendada que fueron asociados con un inicio agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia. En el evento de una sobredosis, los signos vitales del paciente deben ser monitoreados y debe proveerse un cuidado apropiado.

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

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

CONSERVACIÓN

BORATER®, Polvo Liofilizado para Inyección, debe ser almacenado a temperatura menor a 25°C.

PRESENTACIÓN

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

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

FF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGES GOTTIG
FARMACIA ARGENTINA Ferrini
Cde. Directora Técnica
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
41



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. #2008-35654028-APN-DERM#ANMAT
JÓHAN GOTTIG
Farm. Argentina Ferrini
página 42 de 42
Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-35654028-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 26 de Julio de 2018

Referencia: 4913-18-7 prospecto borater

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.26 08:29:00 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.26 08:29:00 -03'00'



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BORATER®
BORTEZOMIB 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

Lea detenidamente antes de comenzar a tomar este medicamento.

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

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

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

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

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

BORATER® se utiliza en el tratamiento de pacientes con Linfoma de células del manto (un cáncer de los ganglios linfáticos) en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina IV y prednisona oral, en pacientes mayores de 18 años cuya enfermedad no ha sido tratada previamente y para



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



aquellos pacientes que no se les considera apropiado un trasplante de células precursoras de la sangre.

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

No utilice **BORATER®** si:

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

Tenga especial cuidado con **BORATER®**.

Informe a su médico si presenta:

- Número bajo de glóbulos rojos o glóbulos blancos.
- Problemas de hemorragia y/o bajo número de plaquetas en sangre.
- Diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos.
- Antecedentes de desmayos, mareos o aturdimiento.
- Problemas de riñón.
- Insuficiencia hepática de moderada a grave (problemas de hígado).
- Entumecimiento, hormigueos o dolor de las manos o pies (neuropatía) en el pasado.
- Problemas de corazón o con su presión sanguínea.
- Dificultad para respirar o tos.
- Convulsiones.
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido en el cuerpo).
- Síntomas de síndrome de lisis tumoral, como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o alteraciones de la visión y dificultad para respirar.
- Pérdida de memoria, alteraciones del pensamiento, dificultad para andar o pérdida de visión. Pueden ser signos de una infección grave del cerebro y su médico puede aconsejar realizar más pruebas y hacer un seguimiento.

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

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

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

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



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Antes de empezar el tratamiento con **BORATER®**, debe leer los prospectos de todos los medicamentos que tiene que tomar en combinación con **BORATER®**.

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

Uso de otros medicamentos:

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

En particular, informe a su médico si está usando medicamentos que contienen alguno de los siguientes principios activos:

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

Embarazo y lactancia:

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

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

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

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

Conducción y uso de máquinas:

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

3. ¿Cómo utilizar **BORATER®**?

IE-2018-35654060-APN-DERM#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A. Farm. Susana Ferrini 3
JORGEN GOTTIG Ing. Química Técnica
APOBEN página 3 de 11
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Su médico le indicará la dosis de **BORATER®** de acuerdo a su altura y peso (superficie corporal).

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

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

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

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

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

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

Si recibe más BORATER® del que debe:

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

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

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

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

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

El tratamiento con **BORATER®** puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos, y plaquetas en sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



análisis de sangre antes y durante el tratamiento con **BORATER®**, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede experimentar una reducción en el número de:

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

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

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

- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio
- Reducción en el número de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos (ver arriba)
- Fiebre
- Sensación de malestar (náuseas) o vómito, pérdida de apetito
- Constipación con o sin hinchazón (puede ser grave)
- Diarrea
- Agotamiento (cansancio), sensación de debilidad
- Dolor muscular, dolor óseo

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

- Tensión arterial baja, descenso repentino de la tensión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Tensión arterial alta
- Disminución del funcionamiento de los riñones
- Sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento
- Diferentes tipos de erupciones
- Dolor de cabeza
- Escalofríos
- Infecciones, incluidas neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con secreción mucosa, enfermedad de tipo gripal
- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Dolor en el pecho o dificultad al respirar haciendo ejercicio
- Picazón de piel, bultos en la piel o piel seca
- Rubor facial o rotura de capilares pequeños
- Enrojecimiento de la piel
- Deshidratación
- Ardor de estómago, hinchazón, eructos, flatulencia, dolor de estómago, hemorragias intestinales o estomacales
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Llagas en la boca o labio, boca seca, úlceras en la boca o dolor de garganta
- Pérdida de peso, pérdida del gusto
- Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades
- Visión borrosa



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



- Conjuntivitis
- Hemorragias nasales
- Dificultad o problemas para dormir, sudores, ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo deprimido, desasosiego o agitación, cambios en su estado mental, desorientación
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo

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

- Insuficiencia cardíaca, ataques al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Falla renal
- Inflamación de una vena (flebitis), coágulos de sangre en las venas y los pulmones
- Circulación insuficiente
- Inflamación del revestimiento del corazón (pericarditis) o fluido alrededor del corazón
- Problemas de coagulación sanguínea
- Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído, y celulitis
- Depositiones sanguinolentas o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina
- Trastornos cerebrovasculares
- Parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o disminución de la sensibilidad, gusto u olfato, trastornos de la atención, temblores
- Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies, y de la mandíbula
- Obstrucción de los bronquios, dificultad para respirar, falta de aire en reposo o al hacer ejercicio, respiración ruidosa, disminución del oxígeno en sangre
- Hipo, trastornos del habla
- Aumento o disminución de la producción de orina (debido a una lesión renal), dolor al orinar, orina con sangre o proteínas, retención de líquidos
- Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria
- Hipersensibilidad
- Pérdida de audición, sordera o zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Alteraciones hormonales que pueden afectar a la absorción de sodio y agua del organismo
- Hiperactividad de la glándula tiroides
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a la acción de la insulina
- Irritación o inflamación ocular, dolor de ojos, ojos secos, infecciones oculares, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo
- Hinchazón de ganglios linfáticos
- Rigidez de las articulaciones o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle
- Pérdida del pelo, textura anormal del pelo
- Reacciones alérgicas
- Enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección
- Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, alteraciones de los movimientos intestinales (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos con sangre
- Infecciones cutáneas
- Infecciones por bacterias y virus
- Infección dental
- Inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares

TE-2018-35654060-APN-DERM#ANMAT
TUTEUM S.A.C.I.F.I.A.
Jordi Forriñol
Co-Directora Técnica



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



- Dolor de los genitales, problemas para lograr una erección
- Aumento de peso
- Sed
- Hepatitis
- Trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección
- Reacciones y trastornos cutáneos (que pueden ser graves y poner en riesgo la vida), úlceras cutáneas
- Hematomas, caídas y heridas
- Inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que pueden aparecer como pequeños puntos de color rojo o púrpura (normalmente en las piernas) hasta grandes manchas semejantes a hematomas bajo la piel o el tejido.
- Quistes benignos
- Un trastorno grave y reversible en el cerebro que incluye convulsiones, presión arterial alta, dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de la visión (Síndrome de encefalopatía posterior reversible).

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

- Problemas de corazón, incluyendo ataque al corazón, angina de pecho
- Rubor
- Decoloración de las venas
- Inflamación de los nervios espinales
- Problemas con los oídos, hemorragia del oído
- Hipoactividad de la glándula tiroidea
- Síndrome de Budd–Chiari (síntomas clínicos causados por la obstrucción de las venas hepáticas)
- Cambios o anomalías de la función intestinal
- Hemorragia cerebral
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)
- Reacción alérgica grave (shock anafiláctico), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picazón intensa de la piel o lesiones cutáneas, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos de las mamas
- Desgarro vaginal
- Inflamación de los genitales
- Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol
- Aumento del apetito
- Fistula
- Derrame articular
- Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales)
- Fractura
- Descomposición de las fibras musculares que provoca otras complicaciones
- Hinchazón del hígado, hemorragia del hígado
- Cáncer de riñón
- Enfermedad de la piel parecida a la psoriasis
- Cáncer de piel
- Palidez de la piel
- Aumento de las plaquetas o las células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco) en la sangre

II/2015-35654060-APN-DERM#ANMAT

FUTURA S.A.C.I.F.I.A.
JORGE POTTIGER
APROBADO POR: *[Firma]*
Co-Directora Técnica



- Reacción anormal a las transfusiones de sangre
- Pérdida parcial o total de la visión
- Pérdida de libido
- Ojos saltones
- Sensibilidad a la luz
- Respiración acelerada
- Dolor rectal
- Cálculos biliares
- Hernia
- Heridas
- Uñas débiles o quebradizas
- Análisis de proteínas anormal
- Coma
- Úlceras intestinales
- Falla multiorgánico
- Muerte

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

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

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

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

- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Infección por virus Herpes
- Infecciones por bacterias y virus
- Infecciones respiratorias, bronquitis, tos con secreción mucosa, enfermedad de tipo gripal
- Infecciones por hongos
- Hipersensibilidad (reacción alérgica)
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a la acción de la insulina
- Retención de líquidos
- Dificultad o problemas para dormir
- Pérdida del conocimiento
- Alteración del nivel de conciencia, confusión
- Sensación de mareo
- Aumento del ritmo cardíaco, tensión arterial alta, sudores
- Visión anormal, visión borrosa



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor o malestar en el pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Tensión arterial alta o baja
- Descenso repentino de la tensión arterial cuando se está de pie que podría dar lugar a desmayos
- Dificultad al respirar con el ejercicio
- Tos
- Hipo
- Zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Hemorragia de intestino o estómago
- Ardor de estómago
- Dolor de estómago, distensión
- Dificultad para tragar
- Infección o inflamación de estómago e intestino
- Dolor de estómago
- Llagas en la boca o labio, dolor de garganta
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Picazón en la piel
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción
- Espasmos musculares
- Infección de las vías urinarias
- Dolor de las extremidades
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo
- Escalofríos
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección
- Sensación de malestar general
- Pérdida de peso
- Aumento de peso

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

- Hepatitis
- Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picazón intensa de la piel o lesiones cutáneas, hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos del movimiento, parálisis, temblores
- Vértigo
- Pérdida de audición, sordera
- Líquido en los pulmones asociado a dificultad para respirar aguda (Síndrome de distrés respiratorio agudo/ edema pulmonar), inflamación de los pulmones
- Aumento de la tensión en las arterias pulmonares
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)

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

5. Sobredosificación con BORATER®

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.

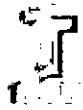
JORGE L. GÖTTIG

APDERM

APDERM

2018-35654060-APN-DERM#ANMAT

Parina, Jorgelina Perrini
Co-Directora Técnica



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



No se conoce un antídoto específico para la sobredosis con Bortezomib. En humanos, la sobredosificación fue asociada con un inicio agudo de hipotensión sintomático y trombocitopenia. En el evento de una sobredosis, los signos vitales del paciente deben ser monitoreados y debe proveerse un cuidado apropiado.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/ 4808-2655

6. Conservación de **BORATER®**

BORATER®, *Polvo Liofilizado para Inyección*, debe ser almacenado a temperaturas menores a 25°C. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento.

7. Información adicional de **BORATER®**

Composición de **BORATER®**:

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

El otro componente es manitol.

Presentación de **BORATER®**

BORATER® / BORTEZOMIB 3,5 mg Polvo Liofilizado para Inyección:

Se presenta en envases conteniendo 1 frasco ampolla.

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia de Laboratorio Tuteur: 011-5787-2222, interno 273, email: o llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

TUTEUR Puentes: Servicio de asistencia al paciente

Estamos para ayudarlo en su tratamiento

TUTEUR Puentes es un Programa de Soporte a Pacientes desarrollado para usted, que se encuentra en tratamiento con medicamentos de nuestro laboratorio. Tiene por objetivo ayudarlo a obtener un rápido acceso a la medicación prescrita y asesorarlo en el caso de inconvenientes en la autorización de las recetas con el fin de asegurar el adecuado inicio y la continuidad de su tratamiento.

F-2018-35654060-APN-DERM#ANMAT

TUTEUR S.A.C.I.F.A. Farm. Jeronima Ferrini 10
JOSE L. GOTTIG Co-Director Técnica
RODRIGO G. GOTTIG Gerente
TUTEUR S.A.C.I.F.A.



BORATER®
Bortezomib 3,5 mg
Polvo liofilizado para inyección

ORIGINAL



Se encuentra a su disposición un equipo de profesionales capacitados para asesorarlo sobre los pasos a seguir, la documentación a presentar y los plazos que corresponden a su prestador.
Contáctese gratuitamente llamando al: 0800-333-3551
O ingresando a nuestra página web: www.tuteurpuentes.com

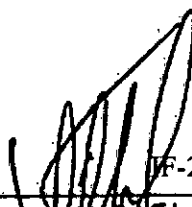
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N° 57.366

DIRECCIÓN TÉCNICA: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

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

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


F-2018-35654060-APN-DERM#ANMAT
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.
JORGE GOTTIG
APODERADO página 11 de 11
Firma: Rocelina Ferrini
Co-Directora Técnica



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2018-35654060-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 26 de Julio de 2018

Referencia: 4913-18-7 inf paciente borater.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.26 08:29:13 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.26 08:29:13 -03'00'