

# Bortezomib Everex

 **EVEREX**  
PHARMACEUTICALS

Bortezomib 3,5 mg

Polvo Liofilizado Inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

## FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg. Excipientes: Manitol 35,0 mg

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente Antineoplásico. Código ATC: L01XX32

## INDICACIONES

- Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.
- Tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### Mecanismo de Acción

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

### Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n = 12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de Bortezomib (C<sub>max</sub>) fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/mL para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 ng/mL para la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. La vida media de eliminación promedio del Bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>.

Los clearances corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

## **Distribución**

El volumen de distribución del Bortezomib medio se extendió de aproximadamente 498 a 1884 L/m<sup>2</sup> luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m<sup>2</sup> o 1,3 mg/m<sup>2</sup> a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el Bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión del Bortezomib a las proteínas plasmáticas se promedió en un 83% por sobre el rango de concentración de 100-1000 ng/ml.

## **Metabolismo**

El Bortezomib es principalmente metabolizado por oxidación mediante las enzimas del citocromo P450, 3A4, 2C19, y 1A2.

El metabolismo de Bortezomib por las enzimas CYP 2D6 y 2C9 es menor. La vía metabólica principal consiste en la desboronación para la formación de dos metabolitos desboronados que luego se someten a la hidroxilación en varios metabolitos. Los metabolitos desboronados por el Bortezomib son inactivos como inhibidores del proteasoma 26S.

## **Eliminación**

No se han determinado en humanos las vías de eliminación del Bortezomib.

## **Poblaciones especiales**

**Deterioro hepático:** El efecto del deterioro hepático (ver Tabla 4 para la definición de deterioro hepático) sobre la farmacocinética del Bortezomib fue determinado en 60 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0,5 a 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Cuando se comparó con los pacientes con la función hepática normal, el deterioro hepático leve no alteró la dosis normalizada AUC de Bortezomib. Sin embargo los valores medios de AUC de dosis normalizada se incrementaron en aproximadamente 60% en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con deterioro hepático moderado o severo, y deben ser monitoreados de cerca (ver Tabla 4).

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un profesional calificado y con experiencia en el uso de agentes quimioterápicos.

La dosis inicial recomendada de BORTEZOMIB EVEREX es de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. BORTEZOMIB EVEREX se puede administrar por vía intravenosa a una concentración de 1 mg/ml, o por vía subcutánea a una concentración de 2,5 mg/ml. Cuando se administra por vía intravenosa, BORTEZOMIB EVEREX se administra como una inyección en bolo de 3 a 5 segundos.

BORTEZOMIB EVEREX es sólo para uso intravenoso o subcutáneo. BORTEZOMIB EVEREX no se debe administrar por ninguna otra vía.

**Debido a que cada vía de administración tiene una concentración final diferente en la Solución reconstituida, se debe tener precaución en el cálculo del volumen a ser administrado.**

• Dosis recomendada para Mieloma Múltiple sin tratamiento previo

Se administra en combinación con Melfalán oral (M) y Prednisona oral (P) durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 1. En ciclos 1-4, se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En los ciclos 5-9, se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir al menos 72 hs entre dosis sucesivas de BORTEZOMIB EVEREX (B).

*Tabla 1: Régimen de Dosis Recomendado para BORTEZOMIB EVEREX cuando se usa en combinación con Melfalán y Prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratada previamente*

| Bortezomib 2 veces por semana (Ciclos 1-4)                            |       |       |       |       |       |        |                     |        |        |        |        |                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|---------------------|--------|--------|--------|--------|---------------------|
| Semana                                                                | 1     |       |       |       | 2     |        | 3                   | 4      |        | 5      |        | 6                   |
| Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )                                   | Día 1 | --    | --    | Día 4 | Día 8 | Día 11 | Período de descanso | Día 22 | Día 25 | Día 29 | Día 32 | Período de descanso |
| Melfalán (9 mg/m <sup>2</sup> )<br>Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> ) | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | --    | --     | Período de descanso | --     | --     | --     | --     | Período de descanso |

| Bortezomib una vez por semana (Ciclo 5-9)                             |       |       |       |       |       |    |                     |        |    |        |    |                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|----|---------------------|--------|----|--------|----|---------------------|
| Semana                                                                | 1     |       |       |       | 2     |    | 3                   | 4      |    | 5      |    | 6                   |
| Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )                                   | Día 1 | --    | --    | --    | Día 8 | -- | Período de descanso | Día 22 | -- | Día 29 | -- | Período de descanso |
| Melfalán (9 mg/m <sup>2</sup> )<br>Prednisona (60 mg/m <sup>2</sup> ) | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | --    | -- | Período de descanso | --     | -- | --     | -- | Período de descanso |

• Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra BORTEZOMIB EVEREX en combinación con Melfalán y Prednisona

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 70 \times 10^9 /L$  y el Recuento Absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ .

- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a Grado 1 o valor basal

Tabla 2 – Modificaciones de la dosis durante ciclos subsiguientes:

| Toxicidad                                                                                                                                                                     | Modificación de la dosis o retraso                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo.                 | Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.                                                                                          |
| Si el recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ o RAN $\leq 0.75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de Bortezomib (distinto al día 1)                              | La dosis de BORTEZOMIB EVEREX se debe demorar                                                                                                                           |
| Si se demoran varias dosis de Bortezomib en un ciclo ( $\geq 3$ dosis durante una administración de dos veces por semana o $\geq 2$ dosis durante una administración semanal) | La dosis de BORTEZOMIB EVEREX se debe reducir en un nivel de dosis (de 1,3 mg/m <sup>2</sup> a 1 mg/m <sup>2</sup> , o de 1 mg/m <sup>2</sup> a 0,7 mg/m <sup>2</sup> ) |

| Toxicidad                                                                       | Modificación de la dosis o retraso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Toxicidades no hematológicas</b><br/><b>Grado <math>\geq 3</math></b></p> | <p>La terapia con BORTEZOMIB EVEREX se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o al valor basal. Luego BORTEZOMIB EVEREX se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de 1.3 mg/m<sup>2</sup> a 1 mg/m<sup>2</sup>, o de 1 mg/m<sup>2</sup> a 0.7 mg/m<sup>2</sup>). Para el dolor neuropático relacionado con BORTEZOMIB EVEREX y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar BORTEZOMIB EVEREX como se describe en la Tabla 5.</p> |

Para información adicional concerniente al Melfalán y Prednisona, ver la información de prescripción del fabricante.

• Dosis recomendada para Linfoma de Células del Manto sin tratamiento previo

Una dosis de 1,3 mg/ m<sup>2</sup> intravenosa de BORTEZOMIB EVEREX se administra en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida y Doxorubicina vía intravenosa junto a Prednisona oral durante 6 ciclos de tratamiento de 3 semanas como se muestra en la Tabla 3. BORTEZOMIB EVEREX es administrado en primer lugar, seguido por Rituximab. BORTEZOMIB EVEREX es administrado dos veces por semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido por un periodo de descanso de 10 días entre los días 12 y 21. Para pacientes que registren la primera respuesta al tratamiento en el ciclo 6, dos ciclos adicionales son recomendados (hasta 8 ciclos).

Deben transcurrir al menos 72 hs entre dosis sucesivas de BORTEZOMIB EVEREX.

Tabla 3: Régimen de Dosis para Pacientes con Linfoma de Células del Manto sin tratamiento previo

| <b>Bortezomib 2 veces por semana (6 ciclos de 3 semanas)<sup>a</sup></b>                                                |       |       |       |       |       |       |        |                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|---------------------|
| Semana                                                                                                                  | 1     |       |       |       | 2     |       | 3      |                     |
| Bortezomib (1,3 mg/m <sup>2</sup> )                                                                                     | Día 1 | --    | --    | Día 4 | --    | Día 8 | Día 11 | Periodo de descanso |
| Rituximab (375 mg/ m <sup>2</sup> )<br>Ciclofosfamida (750 mg/ m <sup>2</sup> )<br>Doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> ) | Día 1 | --    | --    | --    | --    | --    | --     | Periodo de descanso |
| Prednisona (100mg/m <sup>2</sup> )                                                                                      | Día 1 | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | --    | --     | Periodo de descanso |

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

• Modificación de dosis para BORTEZOMIB EVEREX cuando se administra en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona

**Antes del primer día de cada ciclo:**

- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 100 \times 10^9/ L$  y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser  $\geq 1,5 \times 10^9/ L$

- La hemoglobina debe ser  $\geq 8 g/ dL$  (al menos 4,96 mmol / L)

- La toxicidad no hematológica debería haber recuperado el nivel basal o Grado 1.

La terapia con BORTEZOMIB EVEREX deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad hematológica Grado 3 o toxicidades no hematológicas, excluyendo una neuropatía (ver PRECAUCIONES). A continuación en la Tabla 4 se indican los ajustes de dosis:

**Tabla 4: Modificación de dosis para los Días 4,8 y 11 durante los ciclos de la terapia con BORTEZOMIB EVEREX en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona.**

| Toxicidad                                                                                          | Modificación de la dosis o retraso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Neutropenia Grado 3 o Superior, o recuento de plaquetas <math>\leq 25 \times 10^9/ L</math></b> | <p>Suspender la terapia con BORTEZOMIB EVEREX por 2 semanas hasta que el paciente presente un valor de RAN superior a <math>0,75 \times 10^9/ L</math> y un recuento de plaquetas igual o superior a <math>25 \times 10^9/ L</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Si después de la suspensión de la terapia con BORTEZOMIB EVEREX, la toxicidad no resuelve, Se debe discontinuar el uso de BORTEZOMIB EVEREX.</li><li>• Si la toxicidad se resuelve de forma que el paciente tiene un RAN igual o superior a <math>0,75 \times 10^9/ L</math> y un recuento de plaquetas igual o superior a <math>25 \times 10^9/ L</math>, la dosis de BORTEZOMIB EVEREX se debe reducir en 1 nivel de dosis (de <math>1,3 \text{ mg}/ \text{m}^2</math> a <math>1 \text{ mg}/ \text{m}^2</math>, o de <math>1 \text{ mg}/ \text{m}^2</math> a <math>0,7 \text{ mg}/ \text{m}^2</math>)</li></ul> |
| <b>Toxicidad no Hematológica Grado 3 o Superior</b>                                                | <p>Suspender la terapia con BORTEZOMIB EVEREX hasta que la toxicidad sea Grado 2 o inferior. Luego, reiniciar la misma a un nivel de dosis inferior (de <math>1,3 \text{ mg}/ \text{m}^2</math> a <math>1 \text{ mg}/ \text{m}^2</math>, o de <math>1 \text{ mg}/ \text{m}^2</math> a <math>0,7 \text{ mg}/ \text{m}^2</math>)</p> <p>Para el dolor neuropático relacionado con BORTEZOMIB EVEREX y/o neuropatía periférica, mantener o modificar BORTEZOMIB EVEREX como se indica en la Tabla 5.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

Para información adicional concerniente al Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona, ver la información de prescripción del fabricante.

**• Dosis recomendada y modificación de dosis para recidivas de Mieloma Múltiple o recidivas en Linfoma de células del Manto.**

La dosis recomendada de BORTEZOMIB EVEREX es  $1,3 \text{ mg}/ \text{m}^2$ /dosis administrada dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21).

Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, BORTEZOMIB EVEREX puede ser administrado con el esquema estándar o, para recidivas de Mieloma Múltiple, con el esquema de mantenimiento de una vez por semana durante 4 semanas (los días 1, 8, 15 y 22) seguidos por un período de descanso de 13 días (los días 23 al 35). Por lo menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de BORTEZOMIB EVEREX.

Los pacientes con Mieloma Múltiple que han respondido previamente al tratamiento con BORTEZOMIB EVEREX (ya sea solo o en combinación) y que han sufrido una recaída al menos 6 meses después de su terapia previa con BORTEZOMIB EVEREX, pueden re-iniciar la terapia con BORTEZOMIB EVEREX en la última dosis tolerada.

A los pacientes con repetición del tratamiento se administra BORTEZOMIB EVEREX dos veces por semana (días 1, 4, 8 y 11) cada tres semanas durante un máximo de 8 ciclos. Al menos 72 horas deben transcurrir entre dosis consecutivas de BORTEZOMIB EVEREX.

BORTEZOMIB EVEREX se puede administrar ya sea como agente único o en combinación con Dexametasona.

La terapia con BORTEZOMIB EVEREX deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de Grado 3 o toxicidad hematológica Grado 4, excluyendo una neuropatía, tal como se expone a continuación (ver PRECAUCIONES). Una vez que se han resuelto los síntomas de la toxicidad se puede reiniciar el tratamiento con BORTEZOMIB EVEREX con una reducción de la dosis del 25% (1,3 mg/m<sup>2</sup>/dosis reducida a 1,0 mg/ m<sup>2</sup>/ dosis; 1,0 mg/ m<sup>2</sup>/dosis reducida a 0,7 mg/ m<sup>2</sup>/dosis).

#### • **Modificación de Dosis para Neuropatía Periférica**

Iniciar la terapia con BORTEZOMIB EVEREX por vía subcutánea es recomendada en pacientes con neuropatía periférica pre-existentes o con alto riesgo de desarrollarla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con BORTEZOMIB EVEREX sólo después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o empeoramiento durante la terapia con BORTEZOMIB EVEREX pueden requerir una disminución en la dosis y/ o un esquema de dosificación menos intenso.

Ver en la Tabla 5 las pautas de dosis o de modificación del esquema, para los pacientes que experimentan dolor neuropático y/ o neuropatía periférica relacionados con BORTEZOMIB EVEREX.

*Tabla 5: Modificación de la Dosis Recomendada para una Neuropatía Motora o Sensorial Periférica y/o Dolor Neuropático Relacionado con BORTEZOMIB EVEREX.*

| <b>Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica (*)</b>                                                 | <b>Modificación de la Dosis y el Régimen</b>                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grado 1 (parestias y/o pérdida de reflejos) sin dolor o pérdida de funciones                                              | Ninguna acción                                                                                                                                                                                                                                             |
| Grado 1 con dolor o Grado 2 (interfiere con las funciones pero no con las actividades de la vida diaria)                  | Reducir BORTEZOMIB EVEREX a 1,0 mg/m <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                          |
| Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria)                                                | Suspender la terapia con BORTEZOMIB EVEREX hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que esta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de BORTEZOMIB EVEREX de 0,7 mg/m <sup>2</sup> , y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana. |
| Grado 4 (Neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que tiene riesgo de vida o conduce a la parálisis) | Discontinuar BORTEZOMIB EVEREX                                                                                                                                                                                                                             |

(\*) *Criterios de Toxicidad Comunes NC1*

#### • **Modificación de dosis en Poblaciones especiales**

##### **Ancianos**

No hay evidencia que sugiera que el ajuste de dosis es necesario en pacientes mayores de 65 años.

## Deterioro hepático

BORTEZOMIB EVEREX es metabolizado por las enzimas hepáticas. Por lo tanto, la exposición al Bortezomib en pacientes con deterioro hepático se encuentra aumentada. Estos pacientes deben ser tratados con dosis reducidas y ser monitoreados de cerca para detectar la aparición de toxicidades.

Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deberían ser tratados con la dosis recomendada de BORTEZOMIB EVEREX. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con BORTEZOMIB EVEREX en una dosis reducida de 0,7mg/m<sup>2</sup>, por inyección durante el primer ciclo y se puede considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m<sup>2</sup> o una futura reducción de la dosis a 0,5 mg/m<sup>2</sup> en base a la tolerancia del paciente (ver tabla 6).

Tabla 6: Modificación Recomendada de la Dosis Inicial para BORTEZOMIB EVEREX en Pacientes con Deterioro Hepático

| Grado de deterioro | Nivel de Bilirrubina | Niveles de SGOT (AST) | Modificación de la Dosis Inicial                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------|----------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leve               | ≤ 1,0 x ULN          | > ULN                 | Ninguna                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                    | > 1,0 x - 1,5 x ULN  | Cualquiera            | Ninguna                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Moderado           | > 1,5 x - 3 x ULN    | Cualquiera            | Reducir BORTEZOMIB EVEREX a 0,7 mg/m <sup>2</sup> en el primer ciclo. Considerar el escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m <sup>2</sup> o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m <sup>2</sup> en los siguientes ciclos en base a la tolerabilidad del paciente. |
| Severo             | > 3 x ULN            | Cualquiera            |                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Abreviaturas: SGOT: glutamato-oxalacetato transaminasa sérica;

AST= aspartato aminotransferasa; ULN= Límite superior del rango normal.

## Deterioro renal

La farmacocinética del Bortezomib no se ve influenciada por el deterioro renal leve a moderado (Clearance de Creatinina > 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis en estos pacientes.

## Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bortezomib en pacientes menores de 18 años.

## Precauciones para la administración

Es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel. Durante la manipulación de este medicamento, debe utilizarse estrictamente una técnica aséptica, debido a que no contiene preservantes.

Se han reportado casos fatales por administración intratecal inadvertida. BORTEZOMIB EVEREX 3,5 MG NO DEBE ADMINISTRARSE POR VÍA INTRATECAL. La administración es exclusivamente por vía intravenosa y/o subcutánea.

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

Cuando se administra por vía subcutánea, los lugares para cada inyección (muslo o abdomen) se deben rotar. Las nuevas inyecciones deben administrarse al menos a 2,5 cm del último sitio de aplicación y nunca en zonas sensibles, lastimadas, eritematosas, o endurecidas.

Si tras la administración subcutánea de BORTEZOMIB EVEREX se producen reacciones locales en el sitio de inyección, se puede administrar por vía subcutánea una solución menos concentrada BORTEZOMIB EVEREX (1 mg / ml en lugar de 2,5 mg / ml). Como alternativa, la vía de administración intravenosa debe ser considerada.

#### Reconstitución /Preparación para su Administración Subcutánea e intravenosa

Reconstituir sólo con cloruro de sodio al 0,9%, utilizando una técnica aséptica. El producto reconstituido obtenido debe ser una solución clara e incolora. Diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9% se utilizan para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración.

La concentración de la solución de Bortezomib reconstituida para la administración subcutánea (2,5 mg/ ml) es mayor que la concentración de la solución reconstituida de Bortezomib para la administración intravenosa (1 mg/ ml). Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a administrar.

Para cada vial de 3,5 mg de BORTEZOMIB EVEREX reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9% (Tabla 7):

Tabla 7: Volumen de reconstitución y concentración fina

| Vía de Administración | Bortezomib (mg/ vial) | Diluyente (Solución al 0,9% de Cloruro de Sodio) | Concentración Final de Bortezomib en la Solución Reconstituida |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 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 sobredosificación. Después de la determinación del área de superficie corporal del paciente (ASC) en metros cuadrados, utilizar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (ml) de BORTEZOMIB EVEREX reconstituida a ser administrado:

- Administración Intravenosa (concentración de Bortezomib 1 mg/ ml):  
$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/ m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/ ml}} = \text{Volumen Total a ser administrado}$$
- Administración Subcutánea (concentración de Bortezomib 2,5 mg/ ml):  
$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/ m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/ ml}} = \text{Volumen Total a ser administrado}$$

La solución reconstituida debe ser inspeccionada visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Si se observa cualquier decoloración o partícula, el producto reconstituido no debe utilizarse.

- Descarte

BORTEZOMIB EVEREX 3,5 mg es para uso en dosis única. Cualquier sobrante debe ser descartado siguiendo los procedimientos de descarte aprobados.



#### - Estabilidad

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente después de la preparación. Si la solución reconstituida no se utiliza inmediatamente, su uso almacenamiento y condiciones de uso son responsabilidad del usuario. Sin embargo, la solución reconstituida es estable durante 8 horas a temperatura menor a 30° C almacenado en el vial original, con un tiempo total de almacenamiento para el medicamento reconstituido no superior a 8 horas antes de la administración.

BORTEZOMIB EVEREX es para un solo uso. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse en conformidad con los requisitos locales.

#### CONTRAINDICACIONES

Bortezomib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Bortezomib, boro o manitol.

Bortezomib está contraindicado para la administración intratecal. Han ocurrido eventos fatales cuando se administró Bortezomib por vía intratecal.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

**Neuropatía periférica:** El tratamiento con Bortezomib produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía sensorial-motora periférica. Aquellos pacientes con signos o síntomas preexistentes (entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos) de neuropatía periférica pueden experimentar un empeoramiento durante el tratamiento con Bortezomib. Deberá controlarse en los pacientes los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad. En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de Bortezomib (ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

**Hipotensión:** Se observó una incidencia de hipotensión ortostática/postural de alrededor del 8% de pacientes. Estos casos se observan durante todo el tratamiento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralcorticoides y/o simpaticomiméticos.

**Toxicidad cardíaca:** Se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ha sido reportado. Pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente. Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.

**Toxicidad pulmonar:** Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en pacientes que recibieron Bortezomib. Algunos de estos eventos han sido fatales.

En un ensayo clínico, los primeros dos pacientes que recibieron altas dosis de citarabina (2g/m<sup>2</sup> por día) a través de la infusión continua con daunorubicina y Bortezomib para el tratamiento de

la leucemia mieloide aguda recidivante murieron de SDRA temprano en el curso de la terapia. Por ello este régimen específico de administración concomitante con altas dosis de citarabina (2g/m<sup>2</sup> por día) a través de la infusión continua de 24 horas no es recomendado.

Se han reportados casos de hipertensión pulmonar asociada al uso de Bortezomib en ausencia de falla cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar significativa.

En caso de eventos nuevos o empeoramiento de síntomas cardiopulmonares, considerar interrumpir la administración de Bortezomib.

### **Leucoencefalopatía posterior reversible (LPR)**

La Leucoencefalopatía posterior reversible es un desorden raro, reversible el cual puede presentarse con convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera y otros desórdenes visuales.

En estos pacientes, se debe discontinuar el tratamiento con Bortezomib. Se desconoce la seguridad de reiniciar el tratamiento en pacientes que sufrieron LPR.

### **Eventos adversos gastrointestinales**

El tratamiento con Bortezomib puede ocasionar náuseas, diarrea, constipación y vómitos (ver REACCIONES ADVERSAS) y a veces se requiere el uso de antieméticos y antidiarreicos. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos.

### **Trombocitopenia / Neutropenia**

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

BORTEZOMIB EVEREX está asociado comúnmente con toxicidades hematológicas (trombocitopenia, neutropenia y anemia).

Se deben realizar análisis de recuentos de plaquetas antes de cada dosis de BORTEZOMIB EVEREX. En caso de ser necesario, se deberá realizar el ajuste de dosis ver POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN).

Se han observado casos de hemorragia gastrointestinal e intracerebral en pacientes con trombocitopenia asociada con Bortezomib. En caso de requerirse se deberán realizar transfusiones y terapia de apoyo.

### **Síndrome de Lisis Tumoral**

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

### **Toxicidad Hepática**

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

### **Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias**

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

## **Interacciones medicamentosas**

Los estudios in vitro y ex vivo en animales indican que el Bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas (CYP) del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. En base a la contribución limitada (7%) de CYP2D6 al metabolismo de Bortezomib, no se espera que el fenotipo del metabolizador débil CYP2D6 afecte la disposición general de Bortezomib. El uso concomitante de Bortezomib con potentes inductores de CYP3A4 no es recomendado, dado que la eficacia puede reducirse.

Ejemplos de inductores de CYP3A4 son: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e hyperico (Hierba de San Juan).

## **Interacciones de Pruebas de Laboratorio con Drogas**

Se desconocen.

## **Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad**

No se han realizado con Bortezomib estudios sobre carcinogenicidad. Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo in vitro de aberración cromosómica, utilizando células ováricas de hámster chino. El Bortezomib no resultó genotóxico cuando se analizó en el ensayo de mutagenicidad in vitro (Test de Ames) y en el ensayo in vivo de micronúcleo en ratones. No se han realizado estudios de la fertilidad con Bortezomib pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad de una duración de 6 meses, en la rata se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de  $\geq 0,3$  mg/m<sup>2</sup> (un cuarto de la dosis clínica recomendada). Bortezomib podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

## **Embarazo**

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

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

## **Lactancia**

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

## **Uso en pacientes pediátricos**

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

## **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas graves más comúnmente reportadas durante el tratamiento con Bortezomib incluyen: falla cardíaca, síndrome de lisis tumoral, hipertensión pulmonar, síndrome de encefalopatía posterior reversible, enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda, y raramente neuropatía autonómica.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas durante el tratamiento son náuseas, diarrea, estreñimiento, vómitos, fatiga, pirexia, trombocitopenia, anemia, neutropenia, neuropatía periférica (incluyendo sensorial), dolor de cabeza, parestesia, disminución del apetito, disnea, erupción cutánea, herpes zoster y mialgia.

## Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 8 fueron consideradas por los investigadores por tener al menos una relación causal posible o probable con Bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en datos publicados de un conjunto integrado de datos de 5.476 pacientes de los cuales 3.996 fueron tratados con Bortezomib en 1,3 mg/m<sup>2</sup> e incluidos en el cuadro 8.

Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano de sistema y agrupación de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy comunes ( $\geq 1/10$ ); comunes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco comunes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), no conocidas (no puede ser estimado de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, efectos indeseables se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 8: reacciones adversas en los pacientes tratados con Bortezomib como agente único o en combinación

| Clase de Órgano                                                                 | Incidencia   | Reacciones Adversas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infecciones e Infestaciones                                                     | Comunes      | Herpes zoster (inc diseminado y oftálmico), Neumonía*, infección, herpes simple*, infección micótica*.                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                 | Poco comunes | Infecciones*, Infecciones bacteriales*, Infecciones virales*, sepsis (inc shock séptico)*, Bronconeumonía, infección por virus Herpes, Meningoencefalitis herpética, Bacteriemia (inc estafilocócica), Orzuelo, Influenza, Celulitis, infecciones relacionadas con el dispositivo de aplicación, Infección de la piel*, Infección de oído*, Infección estafilococica, infección dental* |
|                                                                                 | Raras        | Meningitis (inc bacteriana), Infección por virus Epstein - Barr, herpes Genital, infección dental, Amigdalitis, Mastoiditis, síndrome de fatiga Post viral                                                                                                                                                                                                                              |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) | Raras        | Neoplasma maligno, carcinoma de células renales, Leucemia Plasmácica, micosis fungoides, neoplasma benigno*                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático                                 | Muy comunes  | Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                 | Comunes      | Linfopenia*, leucopenia*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                 | Poco comunes | Pancitopenia*, neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucositosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica**.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                 | Raras        | Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, desordenes de plaquetas NOS, Trombocitopenia púrpura, Desordenes de la sangre NOS, diátesis hemorrágica, infiltración linfocítica.                                                                                                                                                                   |

| <b>Clase de Órgano</b>                 | <b>Incidencia</b> | <b>Reacciones Adversas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del Sistema Inmune          | Poco comunes      | Angioedema**, Hipersensibilidad*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                        | Raras             | Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por complejo inmunes tipo III.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos endocrinos                  | Infrecuente       | Hipertiroidismo*, Inapropiada secreción de la hormona antiidiurética, Síndrome de Cushing*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                        | Raro              | Hipotiroidismo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | Muy comunes       | Apetito disminuido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                        | Comunes           | Deshidratación, Hipocalemia*, Hiponatremia*, Glucosa en sangre anormal*, Hipocalcemia*, Anormalidades enzimáticas*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                        | Poco comunes      | Síndrome de lisis tumoral, retraso en el desarrollo*, hipomagnesemia*, hipofosfatemia*, hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatremia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitas*, retención de líquidos                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                        | Raras             | Hipermagnesemia*, Acidosis, desequilibrio de electrolitos*, sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, hipovolemia, Hipocloremia*, hiperfosfatemia, trastorno metabólico, deficiencia de vitaminas del complejo B, deficiencia de vitamina B12, gota, aumento del apetito, intolerancia al Alcohol                                                                                                                                                      |
| Trastornos Psiquiátricos               | Comunes           | Trastornos del ánimo y disturbios*, trastorno de ansiedad*, trastornos del sueño y alteraciones*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                        | Poco comunes      | Trastorno mental*, alucinación*, trastornos psicóticos*, confusión*, inquietud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                        | Raras             | Ideas suicidas*, trastorno de ajuste, delirio, Líbido disminuido                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Trastornos del sistema nervioso        | Muy comunes       | Neuropatías*, neuropatía sensorial periférica, disestesia*, Neuralgia*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                        | Comunes           | Neuropatía motora*, pérdida del conocimiento (síncope inc), mareos*, disgesia*, letargo, dolor de cabeza*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                        | Poco comunes      | Temblor, neuropatía periférica sensorial o motora, Discinesia*, disturbios en la coordinación cerebelosa y disturbios del equilibrio*, pérdida de la memoria (demencia)*, encefalopatía*, síndrome de encefalopatía posterior reversible**, neurotoxicidad, trastornos del equilibrio*, neuralgia post-herpética, desordenes del habla*, síndrome de piernas inquietas, migraña, ciática, disturbios en la atención, reflejos anormales*, parosmia. |

| <b>Clase de Órgano</b>          | <b>Incidencia</b> | <b>Reacciones Adversas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos del sistema nervioso | Raras             | Hemorragia cerebral*, hemorragia intracraneal (inc subaracnoidea)*, edema cerebral, ataque isquémico transitorio, Coma, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, neuropatía autonómica, parálisis craneal*, parálisis*, parestia*, presíncope, síndrome de tallo cerebral, trastorno cerebrovascular, lesión del nervio de la raíz, hiperactividad psicomotora, compresión de la médula espinal, trastorno cognitivo NOS, disfunción motora, desorden del sistema nervioso NOS, Radiculitis, babeo, hipotonía. |
| Trastornos oculares             | Comunes           | Hinchazón del ojo*, visión anormal*, conjuntivitis*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                 | Poco comunes      | Hemorragia del ojo*, infección del párpado*, inflamación del ojo*, diplopía, ojo seco*, irritación del ojo*, dolor ocular, aumento del lagrimeo, secreción del ojo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                 | Raras             | Lesión corneal*, exoftalmos, Retinitis, escotoma, desordenes del ojo (párpado inc.) NOS, dacrioadenitis adquirido, fotofobia, Fotopsia, neuropatía óptica**, Diferentes grados de deficiencia visual (hasta ceguera)*                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Trastornos del oído y laberinto | Comunes           | Vértigo*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                 | Poco comunes      | Disacusis (tinnitus inc)*, personas con discapacidad auditiva (sordera inc), malestar del oído*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                 | Raras             | Hemorragia de oído, neuronitis vestibular, trastornos del oído NOS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Trastornos cardíacos            | Comunes           | Taquicardia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                 | Poco comunes      | Taponamiento cardíaco**, paro Cardio-pulmonar*, fibrilación cardíaca (inc atrial), insuficiencia cardíaca (inc ventricular izquierda y derecha)*, arritmia*, taquicardia*, palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (derrame pericárdico inc)*, cardiomiopatía*, disfunción ventricular*, bradicardia                                                                                                                                                                                                          |
|                                 | Raras             | Flutter atrial, infarto de miocardio*, bloqueo auriculoventricular*, trastorno cardiovascular (choque cardiogénico inc), Torsade de pointes, Angina inestable, trastornos en válvulas cardíaca*, insuficiencia coronaria, Paro sinusal                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Trastornos vasculares           | Comunes           | Hipotensión*, hipotensión ortostática, hipertensión*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

| Clase de Órgano                                      | Incidencia   | Reacciones Adversas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos vasculares                                | Raras        | Accidente cerebrovascular**, trombosis venosa profunda*, hemorragia*, Tromboflebitis (inc superficial), colapso circulatorio (shock hipovolémico inc), flebitis, Flushing*, hematoma (inc perirrenal)*, circulación periférica pobre*, Vasculitis, hiperemia (inc ocular)*<br>Embolia periférica, vasodilatación, Eritromelalgia, linfoedema, palidez, decoloración de la vena, insuficiencia venosa, palidez                                                                                         |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Comunes      | Disnea*, Epistaxis, infección superior e inferior del tracto respiratorio*, tos*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                      | Poco comunes | Embolia pulmonar, Derrame Pleural, edema pulmonar (inc aguda), hemorragia alveolar pulmonar**, broncoespasmo, enfermedad crónica obstructiva pulmonar*, hipoxemia*, congestión tracto respiratorio*, hipoxia, pleuresía*, hipo, rinoidea, disfonía, respiración sibilante                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                      | Raras        | Insuficiencia respiratoria, síndrome de distress respiratorio agudo, apnea, atelectasia, hipertensión pulmonar, hemoptisis, hiperventilación, Ortopnoea, neumonitis, alcalosis respiratoria, taquipnea, fibrosis pulmonar, enfermedad bronquial*, hipocapnia*, enfermedad pulmonar intersticial, infiltración pulmonar, tirantez de la garganta, garganta seca, aumenta la secreción de las vías respiratorias superiores, irritación de la garganta, síndrome de tos de las vías respiratorias altas |
| Trastornos gastrointestinales                        | Muy comunes  | Síntomas de náuseas y vómitos*, diarrea*, estreñimiento                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                      | Comunes      | Hemorragia gastrointestinal (la mucosa inc)*, dispepsia, estomatitis*, distensión Abdominal, dolor orofaríngeo*, dolor Abdominal (dolor gastrointestinal y esplénica del inc)*, trastorno oral*, flatulencia                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                      | Poco comunes | Pancreatitis (inc crónica)*, hematemesis, hinchazón de labios*, obstrucción gastrointestinal (inc íleo)*, malestar Abdominal, ulceración Oral*, Enteritis*, Gastritis*, sangrado gingival, enfermedad reflujo gastroesofageal*, Colitis (inc clostridium difficile)*, Colitis isquémica**, inflamación gastrointestinal*, disfagia, síndrome de Intestino Irritable, trastorno gastrointestinal NOS, lengua recubierta, trastorno motilidad gastrointestinal*, trastorno de la glándula salival*      |
|                                                      | Raras        | Pancreatitis aguda, Peritonitis*, edema de lengua*, ascitis, esofagitis, queilitis, incontinencia fecal, atonía del esfínter Anal, Fecaloma*, ulceración gastrointestinal y perforación*, hipertrofia gingival,                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| <b>Clase de Órgano</b>                               | <b>Incidencia</b> | <b>Reacciones Adversas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos gastrointestinales                        | Raras             | Megacolon, descarga rectal, ampollas orofaríngeas*, fisura Anal del dolor, Periodontitis, dolor del labio, cambio de hábito del intestino, Proctalgia, heces anormales                                                                                                                                                                                                                           |
| Trastornos hepatobiliares                            | Comunes           | Anormalidad de enzimas hepáticas*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                      | Poco comunes      | Hepatotoxicidad (inc trastornos hepático), Hepatitis*, Colestasis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                      | Raras             | Insuficiencia hepática, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari, hepatitis por citomegalovirus, hemorragia hepática, colelitiasis                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo        | Muy comunes       | Rash*, Prurito*, eritema, piel seca                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                      | Poco comunes      | Eritema multiforme, urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda multiforme, erupción tóxica en la piel, necrólisis epidérmica tóxica**, síndrome de Stevens - Johnson**, dermatitis*, trastornos del pelo*, petequia, equimosis, lesión de la piel, púrpura, piel masa*, Psoriasis, hiperhidrosis, sudoración nocturna, úlcera de decúbito**, acné*, ampolla*, trastorno de la pigmentación* |
|                                                      | Raras             | Reacción de la piel, infiltración linfocítica de Jessner, síndrome de eritrodisaestesia Palmar-plantar, hemorragia subcutánea, Livedo reticularis, reacción induración de la piel, pápula, fotosensibilidad, seborrea, sudoración fría, desorden de la piel NOS, Eritrosis, úlcera de piel, trastorno en las uñas                                                                                |
| Trastorno musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Muy comunes       | Dolor musculoesquelético*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                      | Comunes           | Espasmos musculares*, dolor en extremidades, Debilidad Muscular                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                      | Poco comunes      | Espasmos musculares, inflamación de articulaciones, artritis*, rigidez de articulaciones, miopatías*, sensación de pesadez                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                      | Raras             | Rabdomiolisis, síndrome de la Articulación Temporomandibular, fístula, rigidez de articulaciones, dolor en la mandíbula, desorden óseo, infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo*, quiste sinovial                                                                                                                                                                 |
| Trastornos renales y urinarios                       | Comunes           | Daño renal*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                      | Poco comunes      | Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica*, infección de vías urinarias*, signos y síntomas del tracto urinario*, hematuria, retención                                                                                                                                                                                                                                              |



| <b>Clase de Órgano</b>                                         | <b>Incidencia</b> | <b>Reacciones Adversas</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Trastornos renales y urinarios                                 | Poco comunes      | urinaria, desordenes en la micción*, Proteinuria, azoemia, Oliguria*, poliaquiuria                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                | Raras             | Irritación de la vejiga                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Trastornos del sistema reproductivos y mama                    | Poco comunes      | Hemorragia vaginal, dolor genital*, disfunción eréctil                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                | Raras             | Trastorno testicular*, Prostatitis, trastorno mamarios, ablandamiento del epidídimo, epididimitis, dolor pélvico, ulceración vulvar                                                                                                                                                                                                                         |
| Trastornos congénitos, familiares y genéticos                  | Raras             | Aplasia, malformación gastrointestinal, ictiosis                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Trastornos generales y del sitio de administración             | Muy comunes       | Pirexia*, fatiga, astenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                | Comunes           | Edema (periférico inc), escalofríos, dolor*, malestar*                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                | Poco comunes      | Deterioro de la salud física general*, edema de cara*, reacción en el sitio de la inyección*, desordenes de la mucosa*, dolor en el pecho, alteración en la marcha, sensación fría, extravasación*, complicación relacionada con el catéter, cambio en la sed*, disconfort, sensación de cambio de temperatura del cuerpo*, dolor en el sitio de inyección* |
|                                                                | Raras             | Muerte (inc repentina), falla multiorgánica, hemorragia en el sitio de la inyección*, Hernia (inc hiatus)*, alteración en la cicatrización*, inflamación, Flebitis en el sitio de inyección*, ablandamiento, úlcera, irritabilidad, dolor de pecho no cardiaco, dolor en el sitio del catéter, sensación de cuerpo extraño                                  |
| Investigaciones                                                | Comunes           | Disminución de peso                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                | Poco comunes      | Hiperbilirrubinemia*, análisis de proteínas anormales*, aumento de peso, análisis de sangre anormal*, aumento proteína C reactiva                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                | Raras             | Alteración en resultados de gases en sangre*, anormalidad del electrocardiograma (prolongación de QT inc)*, Radio internacional normalizado anormal*, pH gástrico disminuido, aumento de la agregación plaquetaria, aumento de troponina I, identificación de Virus y serología*, análisis de orina anormal*                                                |
| Lesiones, complicaciones del procedimiento y sobredosificación | Poco comunes      | Caída, contusión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                | Raras             | Reacción a la transfusión, fracturas*, rigores*, lesiones en la cara, lesiones en articulaciones*, quemaduras, laceración, dolor en el procedimiento, lesiones por radiación*                                                                                                                                                                               |

| Clase de Órgano                                                                                                | Incidencia | Reacciones Adversas      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------|
| Procedimientos quirúrgicos y médicos                                                                           | Raras      | Activación de macrófagos |
| <p>NOS = no especificado Inc= inclusive<br/> * Terminología según MedDRA ** Reacción adversa postmarketing</p> |            |                          |

## Descripción de algunas de las reacciones adversas

### Reactivación del virus del Herpes zoster

En un estudio publicado, la profilaxis Antiviral se administró a 26% de los pacientes en el grupo de Bortezomib + Melfalan + Prednisona. La incidencia de activación del herpes zoster entre pacientes en el grupo de tratamiento fue de 17% para los pacientes no administrados con profilaxis antiviral, frente al 3% para los pacientes administrados con profilaxis antiviral.

### Neuropatía periférica en las terapias combinadas

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

Tabla 9: Incidencia de neuropatía periférica durante el tratamiento de inducción por toxicidad y suspensión del tratamiento debido a la neuropatía periférica

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | IFM-2005-01     |                 | MMY-3010       |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | VDDx<br>(N=239) | VcDx<br>(N=239) | TDx<br>(N=126) | VcTDx<br>N=(130) |
| <b>Incidencia de NP (%)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                 |                 |                |                  |
| Todos los grados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 3               | 15              | 12             | 45               |
| ≥ grado 2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 1               | 10              | 2              | 31               |
| ≥ grado 3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <1              | 5               | 0              | 5                |
| Suspensión por NP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <1              | 2               | 1              | 5                |
| <p>VDDx = vincristina, doxorubicina, dexametasona;<br/> VcDx = BORTEZOMIB, dexametasona;<br/> TD = talidomida, dexametasona;<br/> VcTDx = BORTEZOMIB, talidomida, dexametasona;<br/> NP = neuropatía periférica</p> <p>Nota: la neuropatía periférica incluye los términos pre-referidos: neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.</p> |                 |                 |                |                  |

### **Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante.**

En un estudio publicado en el cual se inició un retratamiento con Bortezomib en 130 pacientes con mieloma múltiple recidivante que previamente tenían al menos una respuesta parcial en un régimen con Bortezomib, los eventos adversos más comunes, en todos los grados, que ocurrieron en menos del 25% de los pacientes fueron trombocitopenia (55%) y neuropatía (40%), anemia (37%), diarrea (35%) y constipación (28%). Todos los grados de neuropatía periférica se observaron en el 40% de los pacientes, mientras que en el 8,5% se observó neuropatía periférica grado  $\geq 3$ .

### **Diferencias notables en el perfil de seguridad de Bortezomib en monoterapia, en la administración subcutánea e intravenosa.**

En un estudio publicado de fase III, los pacientes que recibieron Bortezomib por vía subcutánea, tuvieron 13% menos de incidencia de aparición de reacciones adversas toxicidad grado 3 o mayor, en comparación con la administración intravenosa; y una disminución del 5% en la incidencia de necesidad suspender el tratamiento.

La incidencia general de aparición de diarrea, dolor abdominal y gastrointestinal, condiciones de astenia, infecciones del tracto respiratorio alto y neuropatías periféricas, fue un 12-15% menor en el grupo que recibió administración SC que en el grupo con administración IV. Adicionalmente, la incidencia de aparición de Neuropatía periférica grado 3 o mayor, fue un 10% menor, y la tasa de suspensión debido a neuropatía periférica fue un 8% menor en el grupo SC que en el IV.

El 6% de los pacientes que recibieron administración subcutánea tuvo una reacción adversa local, mayormente enrojecimiento. Estos casos se resolvieron en un promedio de 6 días, y en 2 casos fue necesario modificar la dosis. Dos de los pacientes (1%) tuvieron reacciones adversas severas: uno de ellos prurito y el otro enrojecimiento.

La incidencia de muerte durante el tratamiento fue del 5% en la administración subcutánea y del 7% en el grupo de administración IV. La incidencia de muerte por "Enfermedad progresiva" fue del 18% para el grupo de administración SC contra el 9% en el grupo de administración IV.

## **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, protegido de la luz en su envase original. La vida útil del producto conservado según las indicaciones es de 24 meses.

### **Estabilidad de la Solución Reconstituida**

La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente luego de su reconstitución. La estabilidad química y física de la solución reconstituida, conservada en el vial original o en jeringa, es de 8 horas almacenada a temperatura menor a 25 °C.

La solución no debe administrarse si el tiempo de conservación a 25 °C ha superado las 8 horas.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

Ante el caso de una sobredosis se deberán controlar los signos vitales del paciente y proporcionar cuidado auxiliar adecuado a fin de mantener la presión arterial y temperatura corporal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN) No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib.

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

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

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación (ANMAT).  
Certificado N° 58262

**Directora Técnica:** Silvia A. Manuel - Farmacéutica.

**EVEREX Argentina S.A.**

García de Cossio 6160, CABA, Argentina.

**Elaborado en:** Nazarre 3446/54 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Rev. 08-2015

**Bortezomib**  
**Everex**

Bortezomib 3,5 mg

 **EVEREX**  
PHARMACEUTICALS

PRMA0076-04