



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-46967672-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-46967672-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SAVANT PHARM S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BILIODIM / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BORTEZOMIB 3,5 mg; aprobada por Certificado N° 58.542.

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 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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma SAVANT PHARM S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada BILIODIM / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE / BORTEZOMIB 3,5 mg; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2020-55177526-APN-DERM#ANMAT e IF-2020-55177434-APN-DERM#ANMAT, y el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-55177329-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.542, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

Expediente EX-2020-46967672-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.09.15 16:49:10 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.09.15 16:49:12 -03:00

ROTULADO GRÁFICO  
BILIODIM LIOFILIZADO PARA SOLUCION INYECTABLE 3,5 mg  
(BORTEZOMIB)

**ROTULADO GRAFICO BILIODIM**

**ENVASESCUNDARIO VENTA PÚBLICO**

**Cara A y B:**

**BILIODIM**

**BORTEZOMIB 3,5 mg**

**Liofilizado para solución inyectable**

**Vía de administración:** subcutánea – intravenosa

1 frasco ampolla\*\*

Venta bajo receta médica archivada (en Argentina)

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A. (en Chile)

LOGO

**Cara Lateral 1:**

Contenido: 1 frasco ampolla

Cada frasco-ampolla contiene: Bortezomib 3,5 mg. Excipientes **c.s.:** Manitol 35,0 mg

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Conservación: Temperatura entre 15° C y 30° C, protegido de la luz en su envase original.

Este medicamento debe ser administrado solo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (\*)

Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico.

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS ALEJADOS  
DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Mayor información en [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)

0810-444-32267

**Cara Lateral 2:**

Elaborado **por** Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Para SAVANT PHARM S.A., Complejo Industrial RN N°19, Km 204 Córdoba, CP: X2432XAB

Director Técnico: Cristián Dal Poggetto, Farmacéutico

E.M.A.M.S. Certificado N° 58.542 Elaborado en Argentina

Importado por:

SAVANT CHILE S.P.A., Santa Lucía 330, piso 2, Santiago, Chile

Distribuido por:

NOVOPHARMA SERVICE S.A., Av. Victor Uribe 2300, Quilicura, Santiago, Chile

**(\*) información válida solo para Argentina.**

\*\* Se declara que se utilizará idéntico rótulo para la presentación de 4 ampollas

IF-2020-47442845-APN-DGA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-46967672 ROT SEC GRAF

---

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.08.21 14:34:02 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.08.21 14:34:04 -03:00



## PROYECTO DE PROSPECTO

**BILIODIM**  
**BORTEZOMIB 3,5 MG**  
**Liofilizado para inyectable**  
**Uso intravenoso – subcutáneo**

Industria Argentina

Venta bajo receta **médica archivada** (Argentina)

Venta bajo receta **médica** (Chile)

### Fórmula cuali-cuantitativa

Cada frasco-ampolla contiene Bortezomib 3,5 mg. Excipientes: Manitol 35,0 mg

### Grupo terapéutico

Otros Agentes Antineoplásicos.

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 proteosoma 26S en células de mamíferos. El proteosoma 26S es un gran complejo proteico que degrada las proteínas ubiquitinadas. La vía proteosoma- 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 proteosoma 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. 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.

### **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 es

. Por vía intravenosa (a una concentración de 1 mg/mL) en forma de inyección en bolo de 3 a 5 segundos, mediante un catéter intravenoso central o periférico, seguida de un enjuague con solución de cloruro de sodio 0,9% para inyección; o

. Por vía subcutánea (a una concentración de 2,5 mg/ mL), en el muslo (izquierdo o derecho) o en el abdomen (lado izquierdo o derecho). Se debe alternar el sitio de inyección se debe alternar entre sucesivas aplicaciones

Si se presentan reacciones locales tras la inyección subcutánea de este medicamento, se puede administrar una solución menos concentrada de este medicamento por vía subcutánea (1 mg/ mL en vez de 2,5 mg/ mL), o bien cambiar a inyección IV.

Deben transcurrir al menos 72 horas entre dosis consecutivas de este

medicamento.

Bortezomib es sólo para uso intravenoso o subcutáneo. Bortezomib 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 en el tratamiento de mieloma múltiple en progresión (pacientes que han recibido al menos un tratamiento previo)  
Monoterapia

Bortezomib se administra por vía intravenosa a la dosis recomendada de 1,3 miligramos/m<sup>2</sup> de área de superficie corporal 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 tres semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomienda que los pacientes reciban 2 ciclos de Bortezomib 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 Bortezomib. Debe respetarse un intervalo de al menos 72 horas entre dosis consecutivas de Bortezomib.

**Dosis recomendada para Mieloma Múltiple sin tratamiento previo y que no sean candidatos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos**

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 (B).

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

<b>Bortezomib 2 veces por semana (Ciclos 1-4)</b>												
<b>Semana</b>	<b>1</b>				<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>		<b>5</b>		<b>6</b>
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> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de	--	--	--	--	Período de

Prednisona (60mg/m <sup>2</sup> )							descanso					descanso
<b>BORTEZOMIB una vez por semana (Ciclo 5-9)</b>												
<b>Semana</b>	<b>1</b>				<b>2</b>		<b>3</b>	<b>4</b>		<b>5</b>		<b>6</b>
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> ) Prednisona (60mg/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 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:*

<b>Toxicidad</b>	<b>Modificación de la dosis o retraso</b>
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 se debe interrumpir
Si se interrumpen varias dosis de Bortezomib en un ciclo debido a su toxicidad. ( $\geq 3$ dosis durante la administración de dos veces a la semana o $\geq 2$ dosis durante la administración semanal)	La dosis de Bortezomib 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> )



Toxicidades no hematológicas Grado $\geq 3$	La terapia con Bortezomib se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o al valor basal. Luego Bortezomib 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 y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar Bortezomib como se describe en la Tabla 5.
--	---

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 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 es administrado en primer lugar, seguido por Rituximab. Bortezomib 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. Este periodo de 3 semanas se considera un ciclo de tratamiento. Se recomiendan seis ciclos de Bortezomib. 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.

### **Ajustes de dosis durante el tratamiento en pacientes con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados**

Antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento:

- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 100.000$  células/mcl y el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) debe ser  $\geq 1.500$  células/mcl
- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 75.000$  células/mcl en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- Hemoglobina  $\geq 8$  g/dL
- Las toxicidades no hematológicas se deben resolver a Grado 1 o situación inicial

*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 (1,3mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	Día 4	--	Día 8	Día 11	Periodo de descanso
Rituximab (375 mg/ m <sup>2</sup> ) Ciclofosfamida (750 mg/ m <sup>2</sup> ) Doxorubicina (50 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--			--	--	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 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  $\geq 1,5 \times 10^9/ L$
- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 75 \times 10^9/ L$  en pacientes con infiltración de médula ósea o secuestro esplénico
- 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 deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad hematológica Grado 3 o toxicidades no hematológicas, excluyendo una neuropatía Grado  $\geq 3$  (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 en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona.

Toxicidad Hematológica	Modificación de Dosis o Retraso
------------------------	---------------------------------

<p>Neutropenia Grado 3 o Superior, o recuento de plaquetas <math>\leq 25 \times 10^9/L</math></p>	<p>Suspender la terapia con Bortezomib 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, la toxicidad no resuelve, Se debe discontinuar el uso de Bortezomib.</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 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>). Si en una dosis diaria de Bortezomib el recuento de plaquetas es <math>&lt; 25.000</math> células/microlitros o <math>\text{ANC} &lt; 750</math> células /microlitros (otro día diferente al día 1 de cada ciclo) se debe interrumpir el tratamiento.</li> </ul>
<p>Toxicidad no Hematológica Grado 3 o Superior</p>	<p>Suspender la terapia con Bortezomib 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 -y/o neuropatía periférica, mantener o modificar Bortezomib 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 es  $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dosis}$  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 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

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

A los pacientes con repetición del tratamiento se administra Bortezomib 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. Bortezomib se puede administrar ya sea como agente único o en combinación con Dexametasona.

La terapia con Bortezomib 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 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 por vía subcutánea es recomendada en pacientes con neuropatía periférica pre-existente o con alto riesgo de desarrollarla.

Se han reportado casos de neuropatía autonómica grave que resultaron en la interrupción o discontinuación del tratamiento.

Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con Bortezomib sólo después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o empeoramiento durante la terapia con Bortezomib 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.

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

Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica (*)	Modificación de la Dosis y el Régimen
<b>Grado 1 (parestias y/o pérdida de reflejos) sin dolor o pérdida de funciones</b>	<b>Ninguna acción</b>
Grado 1 con dolor o Grado 2 (interfiere con las funciones pero no con las actividades de la vida diaria)	Reducir Bortezomib a 1,0 mg/m <sup>2</sup> O cambiar esquema de tratamiento con Bortezomib a 1,3 mg/m <sup>2</sup> una vez por semana.

Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria)	Suspender la terapia con Bortezomib hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que esta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de Bortezomib de 0,7 mg/m <sup>2</sup> , y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias de riesgo vital) intervención urgente indicada)	Discontinuar Bortezomib

(\*) 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 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. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con Bortezomib 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 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 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. 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 m<sup>2</sup>). Se debe administrar bortezomib después del procedimiento de diálisis, ya que la diálisis puede reducir las concentraciones de Bortezomib

### **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 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 se producen reacciones locales en el sitio de inyección, se puede administrar por vía subcutánea una solución menos concentrada Bortezomib (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 reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9% (Tabla 8):

Tabla 8: Volumen de reconstitución y concentración final

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 reconstituida a ser administrado:

- Administración Intravenosa (concentración de Bortezomib 1 mg/ ml):

$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/ m}^2\text{) x ASC del paciente (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/ ml}} = \text{Volumen Total (mL) a ser administrado}$$

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

$$\frac{\text{Dosis de Bortezomib (mg/ m}^2\text{) x ASC del paciente (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/ ml}} = \text{Volumen Total (mL) a ser administrado}$$

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

- Estabilidad

La solución reconstituida es estable por 8 horas a temperatura ambiente menor a 25°C conservada en su envase original, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario, se debe administrar inmediatamente.

BORTEZOMIB 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 (no incluyendo reacciones locales), boro o manitol. Las reacciones incluyen reacciones anafilácticas.

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 DOSIS Y 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 mineralocorticoides 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. 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 publicados; 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.

Bortezomib está asociado comúnmente con toxicidades hematológicas (Trombocitopenia, Neutropenia y anemia).

Se deben realizar análisis de recuentos de plaquetas antes de cada dosis de Bortezomib. En caso de ser necesario, se deberá realizar el ajuste de dosis ver DOSIFICACION).

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.



### **Toxicidad Embrifetal**

Basado en el mecanismo de acción y en los hallazgos en animales, Bortezomib puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas Bortezomib administrado a conejos durante la organogénesis a una dosis aproximada de 0.5 veces la dosis clínica de 1.3 mg/m<sup>2</sup> basado en la superficie corporal causaron pérdida post implante y una disminución en el número de fetos viables.

Las mujeres con capacidad reproductiva deberían evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib. Advertir a las mujeres y a los hombres con capacidad reproductiva que deber utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Bortezomib y por dos meses más posteriores al tratamiento. Si Bortezomib es utilizado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca del potencial riesgo para el feto.

### **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**

Bortezomib es sustrato del Citocromo P450: 3A4, 2C19 y 1A2

#### **Inhibidores del CYP3A4**

La administración conjunta de Ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, aumentó la exposición de Bortezomib en un 35% en 12 pacientes. Controlar a los pacientes ante signos de toxicidad de Bortezomib y considerar una reducción de la dosis de Bortezomib si el mismo debe ser administrado en combinación con inhibidores del CYP3A4 (por ejemplo Ketoconazol, Ritonavir)

#### **Inhibidores del CYP2C19**

La co-administración de omeprazol, un inhibidor potente del CYP2A19, no presentó efectos en la exposición a Bortezomib en 17 pacientes.

#### **Inductores del CYP3A4**

La co-administración de rifampicina, un fuerte Inductores del CYP3A4, se espera que disminuya la exposición de Bortezomib por lo menos un 45%. Dado que los estudios de interacción de drogas (n=6) no fueron diseñados para ejercer el máximo efecto de rifampicina en Bortezomib PK, pueden ocurrir disminuciones superiores al 45%.

La eficacia puede verse reducida cuando Bortezomib es utilizado en combinación con fuertes inductores del CYP3A4, no obstante el uso concomitante de inductores fuertes del CYP3A4 no se recomienda en pacientes que están siendo tratados con Bortezomib.

La Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede disminuir la exposición a Bortezomib de modo no predecible y debe ser evitada.

### **Dexametasona**



La co-administración de dexametasona, un inductor débil del CYP3A4, no presentó efecto en la exposición a Bortezomib en 7 pacientes.

### **Melfalán - Prednisona**

La co-administración de melfalán-prednisona aumentó la exposición de Bortezomib en un 17 % en 21 pacientes. No obstante, este aumento es improbable que resulte clínicamente relevante

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

Se desconocen.

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

#### Embarazo

*Resumen del riesgo:* basado en su mecanismo de acción y los hallazgos en animales, Bortezomib puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. No hay estudios sobre el uso de Bortezomib en mujeres embarazadas para informar riesgos asociados al uso de la droga. Bortezomib causó mortandad embriofetal en conejos a dosis menores que las dosis clínicas. Advertir a las pacientes embarazadas del riesgo potencial para el feto.

Resultados adversos durante el embarazo se producen independientemente de la salud de la madre o del uso de medicamentos

El riesgo estimado de los principales defectos de nacimiento o de aborto espontáneo para la población indicada es desconocido.

*Datos en animales:* En un estudio publicado de toxicidad no clínica Bortezomib no resultó teratogénico en ratas y conejos a la mayor dosis evaluada (0.075 mg/kg; 0.5 mg/m<sup>2</sup> en ratas y 0.05 mg/kg; 0.6 mg/m<sup>2</sup>) cuando se administró durante la organogénesis. Estas dosis son aproximadamente 0.5 veces la dosis clínica de 1.3 mg/m<sup>2</sup> basado en la superficie corporal.

Bortezomib causó muerte embrio-fetal en conejos a dosis menores que la dosis clínica (aproximadamente 0.5 veces la dosis clínica de 1.3 mg/m<sup>2</sup> basado en la superficie corporal). Las conejas preñadas tratadas con Bortezomib durante la organogénesis a una dosis de 0.05 mg/kg (0.6 mg/m<sup>2</sup>) experimentaron pérdidas post implante significativas y disminuyó el número de fetos viables. Los fetos vivientes de esas camadas también mostraron disminuciones significativas en los pesos fetales.

#### Lactancia

Se desconoce si Bortezomib o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes, la lactancia materna se debe discontinuar durante el tratamiento con BILIODIM y por 2 meses luego de la finalización del tratamiento.

#### Potencial Reproductivo en hombres y mujeres



Basado en su mecanismo de acción y hallazgo en estudio realizados en animales, Bortezomib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

*Pruebas de Embarazo:* verificar si la mujer se encuentra embarazada antes de iniciar el tratamiento.

*Contracepción:* aconsejar a los pacientes, con potencial reproductivo, que utilicen métodos efectivos de contracepción durante el tratamiento con Bortezomib y por 2 meses luego de la finalización del mismo.

*Fertilidad:* basado en el mecanismo de acción y hallazgos en animales, Bortezomib puede tener efecto en la fertilidad masculina y femenina.

### 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 9 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.

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 9: 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 (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*.
	Poco comunes	Infecciones*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, infección por virus Herpes,

		Meningoencefalitis herpética, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, infecciones relacionadas con el dispositivo de aplicación, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por virus Epstein - Barr, herpes Genital, Amigdalitis, Mastoiditis, síndrome de fatiga Post viral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, carcinoma de células renales, Leucemia Plasmocítica, micosis fungoides, neoplasia benigna* , Masa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy comunes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Comunes	Linfopenia*, leucopenia*
	Poco comunes	Pancitopenia*, neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica**.
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, desordenes de plaquetas no especificado (NE), Púrpura Trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, diátesis hemorrágica, infiltración linfocítica.
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 antidiurética, Síndrome de Cushing*
	Raro	Hipotiroidismo.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy comunes	Apetito disminuido
	Comunes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucosa en sangre anormal*, Hipocalcemia*, Anormalidades enzimáticas*
	Poco comunes	Síndrome de lisis tumoral, retraso en el crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatraemia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, desequilibrio de electrolitos*, sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, hipovolemia, Hipercloremia*, hiperfosfatemia, trastorno metabólico, deficiencia de vitaminas del

		complejo B, deficiencia de vitamina B12, gota, aumento del apetito, intolerancia al Alcohol
Trastornos Psiquiátricos	Comunes	Trastornos y alteraciones del estado de ánimo*, trastorno de ansiedad*, trastornos y alteraciones del sueño*
	Poco comunes	Trastorno mental*, alucinaciones*, trastornos psicóticos*, confusión*, inquietud
	Raras	Ideas suicidas*, trastorno de adaptación, delirio, Disminución de la libido.
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Neuropatías*, neuropatía sensorial periférica, disestesia*, Neuralgia*
	Comunes	Neuropatía motora*, pérdida del conocimiento (incluyendo síncope), mareos*, Disgeusia*, letargo, cefalea*
	Poco comunes	Temblor, neuropatía periférica sensitivo motora, Discinesia*, Alteraciones en la coordinación cerebelosa y del equilibrio*, pérdida de la memoria (excluyendo demencia)*, encefalopatía*, síndrome de encefalopatía posterior reversible**, neurotoxicidad, trastornos convulsivos*, neuralgia post-herpética, desordenes del habla*, síndrome de piernas inquietas, migraña, ciática, trastornos en 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 de tronco encefálico, trastorno cerebrovascular, lesión de las raíces nerviosas, hiperactividad psicomotora, compresión de la médula espinal, trastorno cognitivo NE, disfunción motora, trastorno del sistema nervioso NE, Radiculitis, babeo, hipotonía
Trastornos oculares	Comunes	Hinchazón ocular*, trastornos de la visión*, conjuntivitis*
	Poco comunes	Hemorragia del ojo*, infección del párpado*, inflamación ocular*, diplopía, ojo seco*, irritación ocular*, dolor ocular, aumento del lagrimeo, secreción ocular
	Raras	Lesión corneal*, exoftalmia, Retinitis, escotoma, trastorno ocular (incluyendo párpados.) NE, Dacrioadenitis adquirida, fotofobia, Fotopsia, neuropatía óptica**, Diferentes grados de deterioro visual (hasta ceguera)*

Trastornos del oído y laberinto	Comunes	Vértigo*
	Poco comunes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia hasta e incluyendo sordera, Malestar auditivo*
	Raras	Hemorragia de oído, neuronitis vestibular, trastornos del oído NE
Trastornos cardíacos		
	Poco comunes	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 en válvulas cardíaca*, insuficiencia coronaria, Paro sinusal
Trastornos vasculares	Comunes	Hipotensión*, hipotensión ortostática, hipertensión*
	Poco comunes	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	Embolia periférica, vasodilatación, Eritromelalgia, linfedema, palidez, decoloración de la vena, insuficiencia venosa, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Comunes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías superiores altas y bajas*, tos*
	Poco comunes	Embolia pulmonar, Derrame Pleural, edema pulmonar (incluyendo aguda), hemorragia alveolar pulmonar**, broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, hipoxemia*, congestión vías respiratorias*, hipoxia, pleuritis*, hipo, Rinorrea, disfonía, sibilancia
	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de Distress respiratorio agudo, apnea, atelectasia, Neumotórax, hipertensión pulmonar, hemoptisis, hiperventilación, Ortopnea, neumonitis, alcalosis respiratoria, taquipnea, fibrosis pulmonar, trastorno bronquial*, hipocapnia*, Neumopatía intersticial, infiltración pulmonar, tirantez de la garganta, garganta seca, aumento de la secreción de las vías respiratorias

		altas, irritación de la garganta, síndrome de tos de las vías aéreas superiores
Trastornos gastrointestinales	Muy comunes	Síntomas de náuseas y vómitos*, diarrea*, estreñimiento,
	Comunes	Hemorragia gastrointestinal (incluyendo la mucosa)*, dispepsia, estomatitis*, distensión Abdominal, dolor orofaríngeo*, dolor Abdominal (incluyendo dolor gastrointestinal y esplénico)*, trastorno oral*, flatulencia
	Poco comunes	Pancreatitis (incluyendo crónica)*, hematemesis, hinchazón de labios*, obstrucción gastrointestinal (incluyendo intestino delgado)*, malestar Abdominal, Úlceras bucales*, Enteritis*, Gastritis*, sangrado gingival, Enfermedad por reflujo gastroesofágico*, Colitis (incluyendo <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 la glándula salival*
	Raras	Pancreatitis aguda, Peritonitis*, edema de lengua*, ascitis, esofagitis, queilitis, incontinencia fecal, atonía del esfínter Anal, Fecaloma*, ulceración y perforación gastrointestinal*, hipertrofia gingival, Megacolon, secreción rectal, ampollas orofaríngeas*, fisura Anal, Periodontitis, dolor del labio, cambio de los hábitos intestinales, Proctalgia, heces anormales
Trastornos hepatobiliares	Comunes	Alteración de las enzimas hepáticas*
	Poco comunes	Hepatotoxicidad (incluyendo trastorno hepático), Hepatitis*, Colestasis
	Raras	Insuficiencia hepática, hepatomegalia, síndrome de Budd-Chiari, hepatitis por citomegalovirus, hemorragia hepática, colelitiasis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy comunes	Exantema*, Prurito*, eritema, piel seca
	Poco comunes	Eritema multiforme, urticaria, Dermatitis neutrofílica febril aguda, erupción cutánea tóxica, Necrólisis epidérmica tóxica**, síndrome de Stevens – Johnson**, dermatitis*, Trastornos capilares*, petequia, equimosis, lesión cutánea, Púrpura, Masa cutánea* , Psoriasis, hiperhidrosis, sudoración nocturna, úlcera de decúbito,** acné*, ampolla*, trastorno de la pigmentación*
	Raras	Reacción cutánea, infiltración linfocítica de Jessner,



		síndrome de eritrodisestesia Palmar-plantar, hemorragia subcutánea, Lividez reticular, Induración cutánea, pápula, fotosensibilidad, seborrea, sudoración fría, desórdenes cutáneo NE, Eritrosis, úlcera cutánea, trastorno en las uñas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy comunes	Dolor musculoesquelético*
	Comunes	Espasmos musculares*, dolor en extremidades, Debilidad Muscular
	Poco comunes	Contracciones musculares, Tumefacción de las articulaciones, artritis*, rigidez de articulaciones, miopatías*, sensación de pesadez
	Raras	Rabdomiólisis, síndrome de la Articulación Temporomandibular, fístula, Derrame articular, dolor en la mandíbula, Trastorno óseo, infecciones e inflamaciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo*, quiste sinovial
Trastornos renales y urinarios	Comunes	Insuficiencia renal*
	Poco comunes	Insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica*, infección de vías urinarias*, signos y síntomas del tracto urinario*, hematuria, retención urinaria, Trastornos en la micción*, Proteinuria, azoemia, Oliguria*, Polaquiuria
	Raras	Irritación de la vejiga
Trastornos del sistema reproductivos y mama	Poco comunes	Hemorragia vaginal, dolor genital*, disfunción eréctil
	Raras	Trastorno testicular*, Prostatitis, trastornos mamarios en las mujeres, Hipersensibilidad 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 (Incluyendo periférico), escalofríos, dolor*, malestar*
	Poco comunes	Deterioro de la salud física general*, edema facial*, reacción en el sitio de la inyección*, desordenes de la mucosa*, dolor en el pecho, alteración en la marcha, Sensación de frío, extravasación*, complicación relacionada con el catéter, cambio en la sed*, Malestar torácico, sensación de cambio de

		temperatura del cuerpo*, dolor en el sitio de inyección*
	Raras	Muerte (incluyendo repentina), falla multiorgánica, hemorragia en el sitio de la inyección*, Hernia (incluyendo hiatus)*, alteración en la cicatrización*, inflamación, Flebitis en el sitio de inyección*, Hipersensibilidad a la exploración, úlcera, irritabilidad, dolor de pecho no cardíaco, dolor en el sitio del catéter, sensación de cuerpo extraño
Exploraciones complementarias	Comunes	Disminución de peso
	Poco comunes	Hiperbilirrubinemia*, análisis de proteínas anormal*, aumento de peso, análisis de sangre anormal*, aumento proteína C reactiva
	Raras	Gases sanguíneos anormales*, anormalidad del electrocardiograma (incluyendo prolongación del intervalo QT)*, Alteración del índice normalizado internacional*, pH gástrico disminuido, aumento de la agregación plaquetaria, aumento de Troponina I, Serología e identificación de Virus *, análisis de orina anormal*
Lesiones, complicaciones del procedimiento y sobredosificación	Poco comunes	Caída, contusión
	Raras	Reacción a la transfusión, fracturas*, escalofríos*, lesiones faciales, lesiones en articulaciones*, quemaduras, laceración, dolor en el procedimiento, lesiones por radiación*
Procedimientos quirúrgicos y médicos	Raras	Activación de macrófagos

NE = no especificado

Inc= inclusive

\* Terminología según MedRA

\*\* Reacción adversa postcomercialización

## 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 + Melfalán + 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 10: 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 (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx N=(130)
Incidencia de NP (%)				
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

VDDx = vincristina, Doxorubicina, dexametasona; VcDx = BORTEZOMIB, dexametasona; TD = talidomida, dexametasona; VcTDx = BORTEZOMIB, talidomida, dexametasona; NP = neuropatía periférica

Nota: la neuropatía periférica incluye los términos pre-referidos: neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica.

### 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 ≥ 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.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

La sobredosis en los pacientes, con más del doble de la dosis recomendada, ha sido asociada con el comienzo agudo de hipotensión sintomática y trombocitopenia con desenlace fatal.

No hay ningún antídoto específico conocido para la sobredosis con Bortezomib. En caso de sobredosis, deben ser supervisadas las constantes vitales del paciente y dar un cuidado de soporte apropiado para mantener la tensión arterial (como líquidos e hipertensores, y/o agentes ionotrópicos) y la temperatura corporal.

### **CONSERVACIÓN**

Los viales sin abrir pueden conservarse a una temperatura entre los 15°C y 30°C, protegidos de la luz en su envase original

#### *Estabilidad de la Solución Reconstituida*

La solución reconstituida con solución de cloruro de sodio 0,9% es estable por 8 horas a temperatura ambiente entre 15°C y 25°C conservada en su envase original, realizada en condiciones asépticas y validadas. De lo contrario, se debe administrar inmediatamente.

### **PRESENTACIONES:**

Estuche conteniendo 1 o 4 frasco-ampollas. Cada frasco-ampolla contiene 3,5 mg de Bortezomib. Excipientes: Manitol 35,0 mg

“Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.”

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”

“Ante cualquier duda consulte a su médico y/o farmacéutico”

---

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

---

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (\*)



Savant Pharm S.A.

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina

Certificado N° 58.542

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Elaborado en: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

**Importado por Savant Pharm Chile S.p.A., Santa Lucía 330, Santiago, Santiago**

**Elaborado por: Laboratorios IMA SAIC. Palpa 2862 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

**En uso de licencia de Savant Pharm S.A.**

Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina

Emisión

Revisión

(\*) información válida solo para Argentina.

SAVANT PHARM S.A.  
Mariano Invernizzi  
Apoderado

SAVANT PHARM S.A.  
CRISTIAN DAL POGGETTO  
FARMACÉUTICO-M.P. 6121  
DIRECTOR TÉCNICO



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

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

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-46967672 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.08.21 14:33:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.08.21 14:33:49 -03:00