

DISPOSICIÓN N° 6630



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

BUENOS AIRES, 19 DE AGOSTO DE 2015.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000328-13-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

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

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios

DISPOSICIÓN N° 6630



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

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

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

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma DAXLEY ARGENTINA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN

DISPOSICIÓN N° 6630



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BORTEZOMIB DAXLEY y nombre/s genérico/s BORTEZOMIB, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 13/11/2014 12:38:27, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF - 13/11/2014 12:38:27, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 16/05/2014 10:24:42, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 16/05/2014 10:24:42.

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

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

DISPOSICIÓN N° 6630



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma DAXLEY ARGENTINA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF - 28/05/2015 14:27:06 aprobado.

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

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

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000328-13-7

DISPOSICIÓN N° 6630



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT.



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.



BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

**PROYECTO DE ROTULOS Y
PROSPECTOS**

INFORMACION PARA EL PACIENTE

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Información para el paciente

BORTEZOMIB DAXLEY
BORTEZOMIB 3,5 MG
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Lea esto atentamente antes de utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Guarde esta información. Quizás necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.
- Si alguno de los efectos secundarios se tornan serios, o si usted nota efectos secundarios no mencionados en este folleto, por favor dígame a su médico o farmacéutico. Vea la sección 4.

Que hay en este prospecto:

1. Que es Bortezomib Daxley y para que es utilizado
2. Que necesita saber antes de usar Bortezomib Daxley
3. Como usar Bortezomib Daxley
4. Posibles efectos secundarios
5. Como se almacena Bortezomib Daxley
6. Contenido del estuche y otra información.

1. Qué es BORTEZOMIB DAXLEY y para que es utilizado

BORTEZOMIB DAXLEY contiene como sustancia activa bortezomib, un supuesto "inhibidor de la proteasoma". Los Proteasomas juegan un papel importante en el control de la función celular y el crecimiento. Al interferir su función, bortezomib puede destruir las células cancerosas.

	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

BORTEZOMIB DAXLEY se utiliza para el tratamiento del **mieloma múltiple** (cáncer de la médula ósea) en pacientes mayores de 18 años y en el tratamiento de pacientes con **linfoma de células de manto**.

2. Que necesita saber antes de usar Bortezomib

No use Bortezomib

- Si es alérgico a la sustancia activa o algún otro ingrediente del medicamento (listado en la sección 6).
- Si tiene ciertos problemas pulmonares o de corazón.

Advertencias y precauciones

Debe usted decirle a su doctor si tiene o tuvo algo de lo siguiente:

- Números bajos de glóbulos rojos o blancos en su análisis de sangre
- Problemas de sangrado o bajo número de plaquetas en sangre
- Diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos
- Desmayos, mareos o vértigo en el pasado
- Problemas hepáticos moderados a severos
- Deterioro renal
- Entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies (neuropatía) en el pasado
- Problemas cardíacos o presión arterial
- Dificultad para respirar o tos
- Convulsiones
- Herpes (localizado, incluyendo alrededor de los ojos o desparramado en el cuerpo)
- Síntomas de un síndrome conocido como "Síndrome de lisis tumoral" tales como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o problemas en la visión, falta de aliento.
- Pérdida de la memoria, problemas para pensar, dificultad para caminar o pérdida de la visión. Estos pueden ser signos de una infección grave del cerebro y el médico puede sugerir exámenes adicionales y seguimiento.

Tendrás que realizarse pruebas de sangre regulares antes y durante el tratamiento con BORTEZOMIB DAXLEY, para comprobar el conteo de células de la sangre en forma regular.

Debe leer el prospecto de todos los productos medicinales que va a tomar en combinación con

	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

BORTEZOMIB DAXLEY para estar informado sobre ellos antes de iniciar el tratamiento con BORTEZOMIB DAXLEY.

Cuando se utiliza la sustancia activa Talidomida, es necesario prestar atención a las pruebas de embarazo y los requisitos de prevención (véase embarazo y lactancia en esta sección).

Niños y adolescentes

Bortezomib no debe ser usado en niños ni adolescentes porque no se sabe como les afectará el medicamento.

Otros medicamentos y BORTEZOMIB

Por favor dígame a su doctor o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar algún otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin una prescripción.

En particular, dígame a su doctor si esta usando medicamentos que contengan algunas de las siguientes sustancias activas:

- Ketoconazol, usada para el tratamiento de infecciones por hongos
- Ritonavir, usado para el tratamiento del HIV
- Rifampicina, antibiótico usado para infecciones bacterianas
- Carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, usados para el tratamiento de la epilepsia
- Hierba de san Juan (hipericum perforatum), usado para la depresión u otras condiciones
- Antidiabéticos orales.

Embarazo y lactancia

Usted no debe usar BORTEZOMIB DAXLEY si está embarazada, a menos que sea estrictamente necesario.

Tanto hombres y mujeres que reciben BORTEZOMIB DAXLEY deben utilizar una anticoncepción eficaz durante y hasta 3 meses después del tratamiento. Si, a pesar de estas medidas, el embarazo ocurre, dígame a su médico inmediatamente.

Usted no debe amamantar durante el uso de BORTEZOMIB DAXLEY. Hable con su médico cuando es seguro reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Talidomida causa defectos de nacimiento y muerte fetal. Cuando BORTEZOMIB DAXLEY se administra en combinación con talidomida debe seguir el programa de prevención de embarazo de talidomida (ver prospecto para talidomida).

Manejo y uso de máquinas

BORTEZOMIB DAXLEY puede causar cansancio, mareos, desmayos o visión borrosa. No conduzca ni opere máquinas o herramientas; si experimenta tales efectos secundarios, incluso si no lo hace, aún debe ser cauteloso.

3. Cómo usar BORTEZOMIB DAXLEY

Su médico trabajará su dosis de BORTEZOMIB DAXLEY según su altura y peso (superficie corporal). La dosis inicial habitual de BORTEZOMIB DAXLEY es 1,3 mg/m² superficie corporal dos veces por semana. Su médico puede cambiar la dosis total y el número de ciclos, dependiendo de su respuesta al tratamiento en la ocurrencia de ciertos efectos secundarios y en sus condiciones subyacentes.

Según la patología que padezca y su estado general, su médico determinará la terapia a administrarle. Puede ser que la misma incluya una combinación con otros fármacos.

Recuerde que no puede recibir una dosis de Bortezomib hasta tanto no hayan transcurrido 72 hs de la última dosis recibida.

Cómo se da BORTEZOMIB DAXLEY

Este medicamento es para uso intravenoso o subcutáneo. BORTEZOMIB DAXLEY será administrado por una profesional del cuidado de la salud experimentado en el uso de medicamentos citotóxicos.

El polvo de BORTEZOMIB DAXLEY debe ser disuelto antes de la administración. Esto se hará por un profesional de cuidado de la salud.

La solución resultante es entonces inyectada en una vena o debajo de la piel. La inyección en la vena es rápida, tomando de 3 a 5 segundos. La inyección debajo de la piel puede darse tanto en el muslo como en el abdomen.

Si le administran más BORTEZOMIB del que debiera recibir

Como este medicamento se lo darán la enfermera o el médico, es improbable que reciba de más. Pero

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

si esto ocurre, su doctor controlará sus signos vitales y tomará las medidas necesarias.

4. Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, BORTEZOMIB DAXLEY puede causar efectos secundarios, aunque no todo el mundo los tiene. Algunos de estos efectos pueden ser graves.

Dígale a su médico inmediatamente si nota que tiene alguno de los siguientes síntomas:

- Calambres o debilidad muscular.
- Confusión, pérdida de la vista o disminución visual, ceguera, convulsiones, dolor de cabeza.
- Falta de aliento, hinchazón en los pies, cambios en los latidos del corazón, presión alta, cansancio, desvanecimiento o desmayos.
- Tos, dificultad para respirar o dolor en el pecho.

El tratamiento con BORTEZOMIB DAXLEY muy comúnmente puede causar una disminución en el número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en la sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse análisis de sangre periódicos antes y durante el tratamiento con BORTEZOMIB DAXLEY. Compruebe regularmente su recuento de células sanguíneas, Ud. puede experimentar:

- Reducción en el número de plaquetas, que pueden hacerle ser más propensos a moretones o sangrado sin lesión evidente (por ejemplo, sangrado de sus intestinos, estómago, boca y encías o sangrado en el cerebro o sangrado del hígado).
- Reducción del número de glóbulos rojos, que puede causar anemia, con síntomas como cansancio y palidez
- Reducción del número de glóbulos blancos puede hacerle más propenso a infecciones o a síntomas gripales.

Efectos secundarios muy comunes (afecta a más de 1 paciente en 10)

- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o ardor en la piel o dolor en las manos o los pies, debido al nervio dañado
- Reducción en el número de glóbulos rojos y glóbulos blancos (véase más arriba)
- Fiebre
- Se siente enfermo, tiene náuseas o vómitos, pérdida del apetito

	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

- Estreñimiento con o sin hinchazón (puede ser severo)
- Diarrea: en este caso, es importante que beba más agua de lo habitual. Su médico puede darle otra medicina para el control de la diarrea
- Cansancio (fatiga), se siente débil
- Dolor muscular, dolor de huesos

Efectos secundarios comunes (afecta de 1 a 10 pacientes en 100)

- Presión arterial baja, repentina caída de la presión arterial que puede ocasionar desmayos
- Hipertensión arterial (presión alta)
- Reducción del funcionamiento de los riñones
- Dolor de cabeza
- Malestar general, dolor, vértigo, mareo, sensación de debilidad o pérdida de la conciencia
- Escalofríos
- Infecciones, incluyendo infecciones respiratorias, bronquitis, neumonía, infecciones por hongos, tos con flema, síntomas gripales
- Herpes (localizado o alrededor de los ojos o repartidos en el cuerpo)
- Dolores en el pecho o dificultad para respirar en el ejercicio
- Picazón de la piel, bultos en la piel o piel seca
- Rubor facial, o pequeños capilares rotos
- Enrojecimiento de la piel o enrojecimiento y dolor en el sitio de la inyección
- Deshidratación
- Ardor de estómago, hinchazón, eructos, soplidos, dolor de estómago, sangrado del estómago o intestinos, pobre movimiento de los intestinos
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Ulceras en la boca o labios, boca seca, úlceras en la boca o dolor de garganta
- Pérdida de peso, pérdida del gusto
- Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades o espalda
- Visión borrosa
- Infección de la capa más externa del ojo y la superficie interna de los párpados (conjuntivitis)
- Sangrado de nariz

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

- Dificultad o problemas en el dormir, sudoración, ansiedad, cambios de humor, humor deprimido, inquietud o agitación, cambios en su estado mental, desorientación
- Hinchazón del cuerpo, que incluye alrededor de los ojos y otras partes del cuerpo

Efectos secundarios poco comunes (afecta de 1 a 10 pacientes en 1.000)

- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor en el pecho, molestias en el pecho, reducción de la frecuencia cardíaca
- Falla de los riñones
- Inflamación de una vena, coágulos en la sangre en las venas y pulmones
- Problemas con la coagulación sanguínea
- Problemas con la circulación (insuficiente)
- Inflamación del revestimiento alrededor del corazón o acumulación de líquido alrededor del corazón
- Infecciones, incluyendo infecciones del tracto urinario, gripe, infecciones de virus herpes, infección en el oído y celulitis
- Sangrado proveniente de las mucosas, por ejemplo, boca, vagina
- Trastornos cerebrovascular
- Parálisis, convulsiones, caída, desórdenes de movimiento, disminución o cambio en los sentidos (oído, tacto, olor y sabor), problemas de atención, temblores, espasmos
- Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y pies y mandíbula.
- Trastornos que afectan los pulmones, impidiendo que su cuerpo reciba suficiente oxígeno. Algunos de estos incluyen dificultad para respirar, falta de aliento, dificultad para respirar sin ejercicio, la respiración se hace difícil, poco profundas o paradas, sibilancias
- Hipo, trastornos en el discurso
- Aumento o disminución de la producción de orina (debido a daño renal), dolor al orinar, proteínas/sangre en la orina, retención de líquidos
- Niveles alterados de conciencia, confusión, deterioro o pérdida de la memoria
- Hipersensibilidad
- Pérdida de la audición, sordera o zumbido en los oídos, malestar en el oído
- Anomalía hormonal que afecta a la absorción de agua y sal
- Glándula de tiroides hiperactiva
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

- Irritación o inflamación de los ojos, ojos excesivamente húmedos, ojos secos, dolor en los ojos, infecciones de los ojos, lagrimeo, visión anormal, sangrando del ojo
- Inflamación de las glándulas linfáticas
- Rigidez de articulación o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle
- Pérdida del cabello y textura anormal del cabello
- Reacciones alérgicas
- Dolor de boca
- Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago y los intestinos, a veces asociados con dolor o sangrado, constipación o digestión lenta (incluyendo ileo), malestar abdominal o esofágico, dificultad para tragar, sangre en el vómito
- Infecciones de la piel
- Infecciones bacterianas y virales
- Infecciones en los dientes
- Inflamación del páncreas, obstrucción del conducto biliar
- Dolor genital, problemas para tener una erección
- Aumento de peso
- Sed
- Hepatitis
- Problemas en el sitio de inyección o relacionados al dispositivo de inyección
- Reacciones y problemas en la piel (que pueden ser graves y potencialmente mortales), úlceras de la piel
- Golpes, caídas y lesiones
- Inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que puede aparecer como puntos pequeños rojos o púrpuras (generalmente en las piernas) grandes manchas similares a hematomas debajo de la piel o del tejido
- Quistes benignos
- Un problema cerebral severo reversible que incluye convulsiones, hipertensión arterial (presión alta), dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de visión.

Raras (afecta de 1 a 10 pacientes en 10.000)

- Problemas del corazón que incluyen ataque al corazón, angina de pecho

	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

- Tiriteo
- Decoloración de las venas
- Circulación insuficiente
- Inflamación del nervio espinal
- Problemas en los oídos, sangrado del oído
- Hipoactividad de la glándula de tiroides
- Síndrome de Budd–Chiari (los síntomas clínicos causados por la obstrucción de las venas hepáticas)
- Cambios intestinales o mal funcionamiento de los intestinos
- Sangrado en el cerebro
- Coloración amarilla de los ojos y la piel (ictericia)
- Signos de reacción alérgica grave (shock anafiláctico) de los cuales pueden incluir dificultad para respirar, dolor en el pecho u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/debilidad, severa picazón de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos mamarios
- Desgarros vaginales
- Hinchazón de genitales
- Incapacidad para tolerar el consumo de alcohol
- Pérdida de masa corporal
- Aumento del apetito
- Fístula
- Derrame articular
- Quistes en el revestimiento de las articulaciones (quistes sinoviales)
- Fractura
- Ruptura de fibras musculares que conducen a otras complicaciones
- Cáncer del riñón
- Psoriasis
- Cáncer de piel
- Palidez de la piel
- Aumento de plaquetas o células plasmáticas (tipo de glóbulos blancos) en la sangre
- Reacción anormal a las transfusiones de sangre

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

- Pérdida de la visión parcial o total
- Disminución del deseo sexual
- Babeo
- Ojos saltones
- Sensibilidad a la luz
- Respiración rápida
- Dolor rectal
- Cálculos biliares
- Hernia
- Lesiones
- Uñas frágiles o débiles
- Depósitos de proteína anormal en sus órganos vitales
- Coma
- Úlceras intestinales
- Falla multiorgánica
- Muerte

5. Cómo almacenar BORTEZOMIB DAXLEY

Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad indicada en el frasco y la caja de cartón.

No almacenar por encima de 30° C. Mantener el vial en el embalaje exterior para proteger de la luz.

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 25° 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 DAXLEY es para un solo uso. Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe desecharse en conformidad con los requisitos locales.

6. Contenido del paquete y otra información

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Que contiene BORTEZOMIB

Cada estuche de BORTEZOMIB DAXLEY contiene un frasco ampolla y un prospecto.

Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de bortezomib (activo) y manitol.

Reconstitución para aplicación intravenosa:

Después de la reconstitución, 1 ml de solución para inyección intravenosa contiene 1 mg bortezomib.

Reconstitución para aplicación subcutánea:

Después de la reconstitución, 1 ml de solución para inyección subcutánea contiene 2,5 mg bortezomib.

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.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

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

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Director Técnico: Verónica Luján Quiroga – Farmacéutica

Daxley Argentina S.A - José Ingenieros 2489, localidad de Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, C.A.B.A., Argentina.

Rev. Mayo 2014



firma Digital

LOPEZ Rogelio Fernando
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 A.N.M.A.T.



firma Digital

SZAMRYNSKYJ Cristina
 Apoderada
 Daxley Argentina S.A.
 30-71116146-1



firma Digital

QUIROGA Verónica Luján
 Directora Técnica
 Daxley Argentina S.A.
 30.71116146.1

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

PROYECTO DE PROSPECTOS

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

PROYECTO DE PROSPECTO

BORTEZOMIB DAXLEY
BORTEZOMIB 3,5 MG
Polvo liofilizado inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

BORTEZOMIB DAXLEY 3,5 MG

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg

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

ADVERTENCIAS:

BORTEZOMIB DAXLEY 3,5 mg sólo puede administrarse por vía intravenosa o subcutánea. NO DEBE SER ADMINISTRADA POR VÍA INTRATECAL.

Se han reportado casos de muerte por administración intratecal de Bortezomib.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

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/m² y 1,3 mg/m², administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n = 12, por cada nivel de dosis), las concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de bortezomib (C_{max}) fueron de 57 y 102 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/mL para la dosis de 1,0 mg/m² y de 89 a 120 ng/mL para la dosis de 1,3 mg/m². La vida media de eliminación promedio del bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1.0 mg² y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1.3 mg/m². Los *clearances* corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m², respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 y 1,3 mg/m², respectivamente.

Luego de la administración intravenosa en bolo o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² administrada en dosis repetidas a pacientes con mieloma múltiple (n=14 para administración intravenosa y n=17 para subcutánea), se obtuvieron cantidades sistémicas totales de fármaco (AUC_{final}) equivalentes para la administración intravenosa y subcutánea. La concentración plasmática máxima media estimada (C_{max}) después de la administración subcutánea (20,4 ng / ml) fue menor que por vía intravenosa (223 ng / ml).

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BOREZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Distribución

El volumen de distribución del bortezomib medio se extendió de aproximadamente 498 a 1884 L/m² luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/ m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que 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 51 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0.5 a 1.3 mg/m². Cuando se comparan con los pacientes con la función hepática normal el deterioro hepático leve no alteró la dosis normalizada AUC de bortezomib. Sin embargo los valores medios de AUC de dosis normalizada se incrementaron en aproximadamente 60% en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con deterioro hepático moderado o severo, y deben ser monitoreados de cerca (ver Tabla 6).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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



BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
 Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS

La dosis inicial recomendada de **Bortezomib Daxley** es de 1,3 mg/ m². **Bortezomib Daxley** 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 Daxley** se administra como una inyección en bolo de 3 a 5 segundos.

Bortezomib Daxley es sólo para uso intravenoso o subcutáneo. **Bortezomib Daxley** no se debe administrar por ninguna otra vía.

Los pacientes con Mieloma Multiple con recaídas a 6 meses o más posteriores a la finalización del tratamiento con **Bortezomib Daxley**, pueden reiniciar la terapia a la última dosis tolerada del tratamiento previo.

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 Multiple 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 Daxley (B)**.

Tabla 1: Regimen de Dosis Recomendado para **Bortezomib Daxley** 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
B (1.3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso
m(9 mg/m ²) p(60mg/m ²)	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
B (1.3 mg/m ²)	Día 1	--	--		Día 8		Período de descanso	Día 22		Día 29		Período de descanso
m(9 mg/m ²) p(60mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--			Período de descanso



BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
 Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS

- **Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra Bortezomib Daxley 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 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 demora
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 Daxley se debe demorar
Si se demoran varias dosis de Bortezomib en un ciclo (≥ 3 dosis durante una administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante una administración semanal)	La dosis de Bortezomib Daxley se debe reducir en un nivel de dosis (de $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, o de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$)
Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3	La terapia con Bortezomib Daxley se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o al valor basal. Luego Bortezomib Daxley se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de $1.3 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $1 \text{ mg}/\text{m}^2$, o de $1 \text{ mg}/\text{m}^2$ a $0.7 \text{ mg}/\text{m}^2$). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib Daxley Bortezomib y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar Bortezomib Daxley 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 Celulas del Manto sin tratamiento previo**

Una dosis de $1,3 \text{ mg}/\text{m}^2$ intravenosa de **Bortezomib Daxley** se administra en combinación con Rituximab, Cyclofosfamida y Doxorubicina via intravenosa junto a Prednisona oral durante 6 ciclos de tratamiento de 3 semanas como se muestra en la Tabla 3. **Bortezomib Daxley** es administrado en primer lugar, seguido por Rituximab. **Bortezomib Daxley** 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



BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

**PROYECTO DE ROTULOS Y
PROSPECTOS**

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 Daxley**.

Tabla 3: Regimen de Dosis para Pacientes con Linfoma de Celulas del Manto sin tratamiento previo

BORTEZOMIB 2 veces por semana (6 ciclos de 3 semanas) ^a								
Semana	1				2		3	
Bortezomib (1,3mg/ m ²)	Dia 1	--	--	Dia 4	--	Dia 8	Dia 11	Periodo de descanso
Rituximab (375 mg/ m ²) Ciclofosfamida (750 mg/ m ²) Doxorubicina (50 mg/m ²)	Dia 1	--	--			--	--	Periodo de descanso
Prednisona (100mg/m ²)	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	--	--	Periodo de descanso

a 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 Daxley cuando se administra en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona**

Antes del primer día de cada ciclo:

- El recuento de plaquetas debe ser de al menos $100 \times 10^9 / L$ y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser de al menos $1,5 \times 10^9 / L$
- La hemoglobina debe ser al menos de 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 Daxley** deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad hematologica Grado 3 o toxicidades no hematológicas, excluyendo una neuropatía (ver PRECAUCIONES). A continuación en la Tabla 4 se indican los ajustes de dosis:

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

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

Toxicidad	Modificación de Dosis o Retraso
Toxicidad Hematologica	
Neutropenia Grado 3 o Superior , o recuento de plaquetas $\leq 25 \times 10^9 / L$	Suspender la terapia con Bortezomib Daxley por 2 semanas hasta que el paciente presente un valor de RAN superior a $0,75 \times 10^9 / L$ y un recuento de plaquetas igual o superior a $25 \times 10^9 / L$. • Si después de la suspensión de la terapia con Bortezomib Daxley , la toxicidad no resuelve, Se debe discontinuar el uso de Bortezomib Daxley . • Si la toxicidad se resuelve de forma que el paciente tiene un RAN igual o superior a $0,75 \times 10^9 / L$ y un recuento de plaquetas igual o superior a $25 \times 10^9 / L$, la dosis de Bortezomib Daxley se debe reducir en 1 nivel de dosis (de $1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$ a $1 \text{ mg} / \text{m}^2$, o de $1 \text{ mg} / \text{m}^2$ a $0,7 \text{ mg} / \text{m}^2$)
Toxicidad no Hematologica Grado 3 o Superior	Suspender la terapia con Bortezomib Daxley hasta que la toxicidad sea Grado 2 o inferior. Luego, reiniciar la misma a un nivel de dosis inferior (de $1,3 \text{ mg} / \text{m}^2$ a $1 \text{ mg} / \text{m}^2$, o de $1 \text{ mg} / \text{m}^2$ a $0,7 \text{ mg} / \text{m}^2$) Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib Daxley -y/o neuropatía periférica, mantener o modificar Bortezomib Daxley como se indica en la Tabla 5.

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

- **Dosis reomendada y modificación de dosis para recidivas de Mieloma Multiple o recidivas en Linfoma de celulas del Manto**

La dosis recomendada de **Bortezomib Daxley** 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 periodo de descanso de 10 días (los días 12 a 21).

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

	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

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

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

La terapia con **Bortezomib Daxley** 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 Daxley** con una reducción de la dosis del 25% (1,3 mg/m²/dosis reducida a 1,0 mg/ m²/dosis; 1,0 mg/ m²/dosis reducida a 0,7 mg/ m²/dosis).

- **Modificación de Dosis para Neuropatía Periférica**

Iniciar la terapia con **Bortezomib Daxley** por vía subcutánea puede considerarse para pacientes con neuropatía periférica pre-existentes o con alto riesgo de desarrollarla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con **Bortezomib Daxley** sólo después de una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio.

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



BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

**PROYECTO DE ROTULOS Y
PROSPECTOS**

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

Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica (*)	Modificación de la Dosis y el Régimen
Grado 1 (parentesias 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 Daxley a 1,0 mg/m ²
Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria)	Suspender la terapia con Bortezomib Daxley hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que esta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de Bortezomib Daxley de 0,7 mg/m ² , 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 Daxley

(*) Criterios de Toxicidad Comunes NC1

Poblaciones especiales

Ancianos

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

Deterioro hepático

Bortezomib Daxley 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 Daxley**. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con **Bortezomib Daxley** en una dosis reducida de 0,7mg/m², por inyección durante el primer ciclo y se puede considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m² o una futura reducción de la dosis a 0,5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (ver tabla 6).



BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

**PROYECTO DE ROTULOS Y
PROSPECTOS**

Tabla 6: Modificación Recomendada de la Dosis Inicial para **Bortezomib Daxley** en Pacientes con Deterioro Hepático

Grado de deterioro	Nivel de Bilirrubina	Niveles de SGOT (AST)	Modificación de la Dosis Inicial
Leve	$\leq 1,0 \times \text{ULC}$	$> \text{ULN}$	Ninguna
	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	Cualquiera	Ninguna
Moderado	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	Cualquiera	Reducir Bortezomib Daxley a $0,7 \text{ mg/m}^2$ en el primer ciclo. Considerar el escalonamiento de la dosis a $1,0 \text{ mg/m}^2$ o posterior reducción de la dosis a $0,5 \text{ mg/m}^2$ en los siguientes ciclos en base a la tolerabilidad del paciente.
Severo	$> 3 \times \text{ULN}$	Cualquiera	

Abreviaturas: SGOT: suero de glutamano-oxalacetato transaminasa;
AST= aspartato aminotransferasa; ULN= Límite superior del rango normal.

Para pacientes con deterioro hepático moderado a severo, que requiere modificaciones de dosis subsecuentes, para manejar toxicidades, las reducciones de dosis deberían ser de $0,9 \text{ mg/m}^2$ a $0,7 \text{ mg/m}^2$, y de $0,7 \text{ mg/m}^2$ a $0,5 \text{ mg/m}^2$. Para una clasificación de daño hepático, ver la siguiente tabla.

Tabla 7: Clasificación de deterioro hepático

Test de función hepática	Leve		Moderada	Severa
Bilirrubina	$\leq \text{ULN}$	$> 1,0 \times - 1,5 \times \text{ULN}$	$> 1,5 \times - 3 \times \text{ULN}$	$> 3 \times \text{ULN}$
SGOT/AST	$> \text{ULN}$	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera

Ast= aspartato aminotransferasa; SGOT = aminotransferasa oxalacética glutámica en suero; 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 $> 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), por lo tanto, no se requieren ajustes de dosis en estos pacientes.

Se desconoce si la farmacocinética de Bortezomib es influenciada por el deterioro renal severo que no requiere diálisis (Clearance de Creatinina $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

Debido a que la diálisis puede reducir la concentración de Bortezomib, este debe ser administrado en forma posterior al procedimiento.

Población pediátrica

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

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

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 preservativos.

Se han reportado casos fatales por administración intratecal inadvertida. **Bortezomib Daxley 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 Daxley** se producen reacciones locales en el sitio de inyección, se puede administrar por vía subcutánea una solución menos concentrada **Bortezomib Daxley** (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

Reconstituir sólo con cloruro de sodio al 0,9%, utilizando una ténia aseptica. 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.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Para cada vial de 3,5 mg de **Bortezomib Daxley** reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9% (Tabla 8):

Via 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
Subcutanea	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 Daxley** reconstituida a ser administrado:

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

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

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

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

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

CONTRAINDICACIONES

Bortezomib está contraindicado en los siguientes casos:

- Pacientes con hipersensibilidad al bortezomib, boro o manitol.
- Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda.

Cuando **Bortezomib Daxley** se administra en combinación con otros medicamentos, se deben revisar las contraindicaciones de cada producto.

	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

Cuando se administra en combinación con otros medicamentos, se deben revisar las precauciones y advertencias de cada producto previo a su uso.

Cuando se administra con TALIDOMIDA, se debe prestar especial atención a la posibilidad de estar embarazada y prevenir posibles embarazos.

Administración intratecal

Se han reportado casos de muerte por administración equivocada de Bortezomib por vía intratecal.

Bortezomib Daxley 3,5 mg es sólo para administración por vía intravenosa o subcutánea. **NO SE DEBE ADMINISTRAR BORTEZOMIB POR VIA INTRATECAL.**

Eventos adversos gastrointestinales

El tratamiento con **Bortezomib Daxley** 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. Asimismo, los pacientes que experimentan constipación deben ser monitoreados de cerca.

Toxicidad hematológica

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

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

Se deben realizar análisis de recuentos de plaquetas antes de cada dosis de **Bortezomib Daxley**. 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.

En un estudio de Mieloma Múltiple recidivante de Bortezomib en comparación con Dexametasona, la media del recuento de plaquetas medido fue aproximadamente el 40% del valor basal. La severidad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas antes del tratamiento se muestra en la

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BOREZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Tabla 9 La incidencia de sangrado (\geq grado 3) fue del 2% en el grupo tratado con Bortezomib y fue $<1\%$ en el grupo tratado con Dexametasona.

Tabla 9: Severidad de la Trombocitopenia relacionada al recuento previo de plaquetas en un estudio de Mieloma Múltiple redicivante, tratamiento con Bortezomib vs. Dexametasona

Recuento inicial de Plaquetas (*)	Numero de pacientes (N=309) (**)	Numero (%) de pacientes con recuentos de plaquetas $< 10,000/\mu\text{L}$	Numero (%) de pacientes con recuentos de plaquetas entre $10,000/\mu\text{L} - 25,000/\mu\text{L}$
$\geq 75,000/\mu\text{L}$	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50,000/\mu\text{L} < 75,000/\mu\text{L}$	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10,000/\mu\text{L} < 50,000/\mu\text{L}$	7	1 (14%)	5 (71%)

(*) criterio de elegibilidad: recuento basal de plaquetas de $50,000/\mu\text{L}$

(**) Faltan datos al inicio del estudio para 1 paciente

En un estudio de combinación de Bortezomib con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona en pacientes con Linfoma de Células del Manto sin tratamiento previo, la incidencia de trombocitopenia (Grado ≥ 4) fue de 32% frente a 1% para el Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona. La incidencia de los eventos hemorrágicos (\geq grado 3) fue del 1% en el grupo de Bortezomib (3 pacientes) y fue $<1\%$ en el grupo de la Vincristina (1 paciente).

Requirieron transfusiones sanguíneas el 23 % de los pacientes del grupo Bortezomib con Rituximab, Ciclofosfamida, Doxorubicina y Prednisona y el 3% del grupo tratado con la combinación Rituximab, ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina y Prednisona.

La incidencia de neutropenia (\geq Grado 4) fue del 70% en el grupo del Bortezomib y fue del 52% en el grupo de la Vincristina. La incidencia de neutropenia febril (\geq Grado 4) fue del 5% en primer grupo y fue de 6% en el segundo. Se prestó apoyo del factor de crecimiento mieloides a una tasa del 78% en el grupo de estudio con Bortezomib y el 61% en el de la combinación con Vincristina.

El potencial riesgo/beneficio debe ser cuidadosamente medido, particularmente en los casos de Trombocitopenia moderada a severa y factores de riesgo para sangrado.

Reactivación del virus del Herpes Zoster

En los pacientes tratados con Bortezomib se debe considerar el uso de una terapia antiviral. En estudios publicados de fase III, realizados en pacientes con mieloma múltiple que no habían sido tratados previamente, la incidencia total de reactivación del virus del Herpes zoster fue mayor en los pacientes

 <p>Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.</p>	<p>BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado</p>	<p>DOS-NAC-003</p>
	<p>PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS</p>	

que fueron tratados con **Bortezomib Daxley** + Melfalan + Prednisona que en aquellos tratados con **Bortezomib Daxley** + Prednisona (14% versus 4%, respectivamente).

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han reportado casos muy raros de infección por causa desconocida con el virus de John Cunningham (JC) en pacientes tratados con Bortezomib, que resultó en LMP y muerte. Los pacientes diagnosticados con LMP habían recibido concurrentemente una terapia inmunosupresiva.

La mayoría de los casos de LMP fueron diagnosticados dentro de los 12 meses de su primera dosis con Bortezomib.

Se debe monitorear a los pacientes a intervalos regulares por cualquier síntoma o signo neurológico nuevo o que haya empeorado, y que puedan sugerir LMP. Si se sospecha un diagnóstico de LMP, el paciente debe derivarse a un especialista en LMP que le indique las medidas de diagnóstico apropiadas. Suspender la terapia con Bortezomib si hay un diagnóstico de LMP.

Neuropatía periférica

El tratamiento con **Bortezomib Daxley** produce una neuropatía periférica que es, predominantemente, sensorial. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía, con o sin componente sensorial-motora periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta tempranamente y ha sido observado el pico durante el ciclo 5.

Deberá controlarse en los pacientes la aparición de los síntomas de neuropatía, tales como una sensación de ardor, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, malestar, dolor neuropático o debilidad.

En un estudio publicado de Fase III, comparando la administración IV con la SC, la incidencia de aparición de Neuropatía periférica Grado ≥ 2 fue del 24% en la administración SC y 41% para administración IV ($p=0,0124$).

Neuropatía periférica Grado ≥ 3 ocurrió en el 6% de los pacientes con administración SC, en comparación con el 16% para administración IV ($p=0,0264$).

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 Daxley**. 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 Daxley** (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). La neuropatía ha sido tratada con cuidados paliativos y otras terapias.

En pacientes que reciben **Bortezomib Daxley** en combinación con medicamentos que se conoce que pueden producir una neuropatía (Por ejemplo, Talidomida), se requiere un monitoreo temprano de los

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

síntomas y evaluación neurológica, con evaluación de la necesidad de reducir la dosis o suspender el tratamiento.

Además de la neuropatía periférica, puede haber una contribución de Neuropatía autonómica a algunas reacciones adversas como hipotensión postural y constipación severa con íleo. La información disponible al respecto es escasa.

Convulsiones

No han sido reportadas comúnmente la aparición de convulsiones en pacientes sin historial previo de convulsiones o epilepsia. Se requiere especial cuidado en caso de tratar pacientes con historial de convulsiones o factores de riesgo que puedan desencadenarlas.

Hipotensión

El tratamiento con **Bortezomib Daxley** está comúnmente relacionado con hipotensión postural/ortostática. La mayoría de los casos son leves a moderadas, y se observan a lo largo del tratamiento.

En estudios reportados, se muestra que los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante la terapia con **Bortezomib Daxley**, en inyección intravenosa, no habían sufrido estos eventos previos al tratamiento con **Bortezomib Daxley**.

La mayoría de los pacientes requieren una terapia para su hipotensión ortostática. La minoría de los pacientes que sufrieron hipotensión ortostática experimentaron síncope.

La hipotensión ortostática no está relacionada con la infusión en bolo de Bortezomib. El mecanismo por el cual se produce este evento es desconocido, aunque se asocia a neuropatía autonómica. La neuropatía autonómica está relacionada a la terapia con Bortezomib, o este puede agravar una condición previa como la neuropatía amiloidótica o diabética.

Se debe tener especial precaución en pacientes que tienen antecedentes de síncope, y que reciben tratamiento con otros medicamentos que se saben son hipotensores; y en aquellos pacientes deshidratados debido a diarreas o vómitos recurrentes.

El manejo de la hipotensión ortostática puede incluir el ajuste de los medicamentos antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos.

Se debe instruir al paciente para que busque ayuda profesional si experimenta síntomas de mareos, vértigo o desmayo/síncope.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (SEPR)

Se han reportado casos de pacientes con SEPR tratados con Bortezomib, en una frecuencia rara, a menudo reversible, con evolución neurológica que puede presentarse con mareos, hipertensión, dolor de cabeza, letargia, confusión, ceguera y otros disturbios visuales y neurológicos.

En caso de que el diagnóstico se confirme, se debe suspender la terapia con Bortezomib.

Trastornos Cardíacos

Se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ha sido reportado. La retención de líquidos puede ser un factor predisponente de síntomas y signos de falla cardíaca. Pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente.

Modificaciones en el Electrocardiograma

Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.

Desórdenes Pulmonares

Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en pacientes que recibieron Bortezomib. Algunos de estos eventos han sido fatales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax previa al inicio del tratamiento que sirva de base para evaluar posibles cambios.

En caso de aparición o empeoramiento de síntomas, por ej. Tos, disnea, se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata, y evaluar el riesgo/beneficio de continuar el tratamiento.

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

Pacientes con deterioro renal

Las complicaciones renales son comunes en los pacientes con Mieloma múltiple. Los pacientes con compromiso renal deben ser monitoreados de cerca.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Pacientes con deterioro hepático

Bortezomib se metaboliza por las enzimas hepáticas, por lo tanto, la exposición está aumentada en pacientes con deterioro renal moderado a severo. Estos pacientes deben ser tratados con dosis reducidas de Bortezomib y evaluando de cerca la posible aparición de reacciones tóxicas (Ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACIÓN, Ajuste de Dosis en Deterioro hepático)

Síndrome de Lisis Tumoral

Debido a que **Bortezomib Daxley** 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.

Administración concomitante con otros medicamentos

Los pacientes que reciben **Bortezomib Daxley** en combinación con agentes inhibidores del CYP3A4 deben ser monitoreados de cerca. Se debe tener especial precaución en la terapia conjunta con sustratos de los CYP3A4 y CYP2C19.

Se debe confirmar que la función hepática es normal y tener especial precaución en los pacientes que reciben en forma concomitante hipoglucemiantes orales.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos, tales como reacción tipo enfermedad del suero, poliartritis con rash y glomerulonefritis proliferativa, han sido reportadas inusualmente. Se debe suspender la terapia con Bortezomib si ocurre alguna de estas reacciones.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Anticoncepción en hombres y mujeres

Pacientes tanto masculinos como femeninos deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante por lo menos 3 meses posteriores al tratamiento.

Embarazo

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

No hay datos clínicos disponibles en cuanto a la exposición de **Bortezomib Daxley** durante el embarazo. El potencial teratogénico de Bortezomib no ha sido estudiado.

En estudios No-Clínicos publicados, Bortezomib no mostró efectos en el desarrollo embrional/fetal en ratas y conejos a la dosis máxima maternoalmente tolerada. No se han realizado estudios en animales para determinar los efectos de Bortezomib en el parto o después del mismo.

No se debe administrar Bortezomib durante el embarazo a menos que la condición clínica de la paciente lo requiera.

Si se utiliza **Bortezomib Daxley** 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.

Talidomida es una sustancia activa con conocido potencial teratogénico, que causa defectos severos de nacimiento que amenazan la vida. Por lo tanto, está contraindicado el tratamiento con Talidomida en mujeres con posibilidades que quedarse embarazadas a menos que haya un Programa de Reducción de Riesgos aprobado y todas las condiciones del mismo hayan sido cumplidas.

Los pacientes que reciben Bortezomib en combinación con Talidomida, se deben incluir en el Plan de Reducción de Riesgos de talidomida.

Lactancia

Se desconoce si Bortezomib se excreta por la leche materna. Debido a la potencial posibilidad de aparición de reacciones adversas serias en los bebés que están siendo amamantados, se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con Bortezomib.

Fertilidad

No se han realizado estudios sobre la fertilidad con el uso de Bortezomib.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR U OPERAR MAQUINARIAS

Bortezomib Daxley puede tener una influencia moderada en la capacidad de conducir u operar máquinas. Bortezomib puede estar asociado con fatiga, mareos, síncope, hipotensión ortostática/postural o bien visión borrosa, los pacientes deben tener cuidado al operar maquinarias, incluyendo los automóviles.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

Los estudios in vitro publicados 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, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital e hyperico (Hierba de San Juan).

Un estudio publicado de interacción droga-droga que evaluó el efecto *Ketaconazol*, un potente inhibidor del CYP3A4, sobre la farmacocinética de Bortezomib (IV), muestra un incremento del ABC del 35% (CI90% <1,032 a 1,772>, basados en los datos de 12 pacientes. Por ello, los pacientes que reciben terapias en combinación con inhibidores del CYP3A4 deben ser monitoreados de cerca.

Un estudio publicado de interacción droga-droga que evaluó el efecto del *Omeprazol*, un potente inhibidor del CYP2C19, sobre la farmacocinética del Bortezomib inyectado vía intravenosa, mostró que no hay efectos significativos en la farmacocinética del Bortezomib basados en datos de 17 pacientes.

Un estudio publicado de interacción droga-droga que evaluó el efecto de *Rifampicina*, un potente inductor del CYP3A4, sobre la farmacocinética del Bortezomib inyectado vía intravenosa, muestra una disminución del ABC del 45%, basado en datos de 6 pacientes. Por lo tanto, 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, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital e hyperico (Hierba de San Juan).

En el mismo estudio, se evaluó el efecto de un inductor débil, la *Dexametasona*, sobre la farmacocinética del bortezomib. Los resultados de 7 pacientes muestran que no hay cambios significativos.

Un estudio publicado de interacción droga-droga que evaluó el efecto de *Melfalan-Prednisona* sobre la farmacocinética del Bortezomib inyectado vía intravenosa, muestra un aumento del ABC del 17%, basado en datos de 21 pacientes. Esto no es considerado de relevancia clínica.

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas graves más comúnmente reportadas durante el tratamiento con **Bortezomib Daxley** 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 5 fueron consideradas por los investigadores por tener al menos una relación causal posible o probable con **Bortezomib Daxley**. 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/m² e incluidos en el cuadro 10.

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 10: 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 septico)*, 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 estafilocócica, 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 Plasmacítica, 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*, Leucocitosis*, 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.
Trastornos del Sistema Inmune	Poco comunes	Angioedema**, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por complejo inmunes tipo III.



BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
 Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS

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, Hipocalemia*, Hiponatremia*, Glucosa en sangre anormal*, Hipocalcemia*, Anormalidades enzimáticas*
	Poco comunes	Síndrome de lisis tumoral, retraso en el desarrollo*, hipomagnesemia*, hipofosfatemia*, hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatraemia*, Acido úrico anormal*, Diabetes mellitas*, 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 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, Libido disminuido
Trastornos del sistema nervioso	Muy comunes	Neuropatías*, neuropatía sensorial periférica, disestesia*, Neuralgia*
	Comunes	Neuropatía motora*, pérdida del conocimiento (síncope inc), mareos*, disgeusia*, letargo, dolor de cabeza*
	Poco comunes	Temblores, neuropatía periférica sensorial o motora, Disnea*, 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, desórdenes del habla*, síndrome de piernas inquietas, migraña, ciática, disturbios en la atención, reflejos anormales*, parosmia.



BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
 Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

PROYECTO DE ROTULOS Y
PROSPECTOS

	Raras	Hemorragia cerebral*, hemorragia intracraneal (inc subaracnoidea)*, edema cerebral, ataque isquémico transitorio, Coma, desequilibrio del sistema nervioso autónomo, neuropatía autonómica, parálisis craneal*, parálisis*, paresia*, 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	Vertigo*
	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



DAXLEY ARGENTINA S.A.

BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

**PROYECTO DE ROTULOS Y
PROSPECTOS**

Trastornos vasculares	Comunes	Hipotensión*, hipotensión ortostática, hipertensión*
	Poco comunes	Accidente cerebrovascular**, trombosis venosa profunda*, hemorragia*, Tromboflebitis (inc superficial), colapso circulatorio (shock hipovolemico inc), flebitis, Flushing*, hematoma (inc perirrenal)*, circulación periférica pobre*, Vasculitis, hiperemia (inc ocular)*
	Raras	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



BORTEZOMIB DAXLEY
Bortezomib 3,5 mg
 Inyectable liofilizado

DOS-NAC-003

PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS

		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, 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 neutrofilica 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	Muy comunes	Dolor musculoesquelético*
	Comunes	Espasmos musculares*, dolor en extremidades, Debilidad

del tejido conectivo		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 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*, discomfort, 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*,

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

la incidencia de neuropatía periférica en los regímenes de combinación se presenta en la tabla a continuación:

Tabla 11: 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 prreferidos: 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

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

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

En los pacientes, la sobredosis con una dosis del doble de la recomendada, ha sido asociada a la aparición aguda de hipotensión sintomática y trombocitopenia con desenlace fatal.

No hay un antídoto específico para la sobredosis con Bortezomib. En caso de sobredosis, se deben controlar los signos vitales y tomar las medidas necesarias para mantener la presión sanguínea (por ejemplo: fluidos, presores y/o agentes inotropicos) y la temperatura corporal.

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

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

 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULOS Y PROSPECTOS	

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.

PRESENTACIÓN

Bortezomib Daxley se presenta en frascos ampolla. Cada frasco ampolla contiene 3,5 mg de bortezomib (activo) y manitol.

Cada estuche contiene 1 unidad de Bortezomib Daxley acompañada de un prospecto aprobado.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Verónica Luján Quiroga – Farmacéutica

Daxley Argentina S.A - José Ingenieros 2489, localidad de Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, C.A.B.A., Argentina.

Rev. Mayo 2014



LOPEZ Rogelio Fernando
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 A.N.M.A.T.



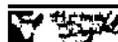
SZAMRYNSKYJ Cristina
 Apoderada
 Daxley Argentina S.A.
 30-71116146-1



QUIROGA Verónica Luján
 Directora Técnica
 Daxley Argentina S.A.
 30.71116146.1

 DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO	

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO



 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO	

PROYECTO DE ETIQUETA

BORTEZOMIB DAXLEY
BORTEZOMIB 3,5 mg
Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: polvo liofilizado con Bortezomib 3,5 mg.

Posología: ver prospecto adjunto.

Vía administración: IV y SC.

Lote:

Vto.:

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

Vida útil: 24 meses.

Mantener fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Verónica Luján Quiroga – Farmacéutica

Daxley Argentina S.A - José Ingenieros 2489, localidad de Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, C.A.B.A., Argentina.

Rev. Mayo 2014



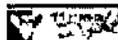
LOPEZ Rogelio Fernando
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 A.N.M.A.T.



QUIROGA Verónica Luján
 Directora Técnica
 Daxley Argentina S.A.
 30.71116146.1

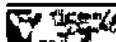


SZAMRYNSKYJ Cristina
 Apoderada
 Daxley Argentina S.A.
 30-71116146-1



 DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO	

PROYECTO DE ROTULO ENVASE SECUNDARIO



 Daxley DAXLEY ARGENTINA S.A.	BORTEZOMIB DAXLEY Bortezomib 3,5 mg Inyectable liofilizado	DOS-NAC-003
	PROYECTO DE ROTULO DE ENVASE SECUNDARIO	

PROYECTO DE ESTUCHE

BORTEZOMIB DAXLEY

BORTEZOMIB 3,5 mg

Inyectable liofilizado

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: envase conteniendo 1 frasco-ampolla con liofilizado.

Cada frasco ampolla contiene:

Bortezomib 3,5 mg

Manitol 35 mg

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

Vía administración: Intravenosa y subcutanea.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura entre 15 y 30 °C, protegido de la luz en su envase original.

Vida útil: 24 meses.

Mantener fuera del alcance de los niños.

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).

Certificado N°

Director Técnico: Verónica Luján Quiroga – Farmacéutica

Daxley Argentina S.A - José Ingenieros 2489, localidad de Olivos, Vicente López, Provincia de Buenos Aires. Argentina.

Elaborado en: Nazarre 3446/54, C.A.B.A., Argentina.

Rev. Mayo 2014



Firma Digital

LOPEZ Rogelio Fernando
 Administrador Nacional
 Ministerio de Salud
 A.N.M.A.T.



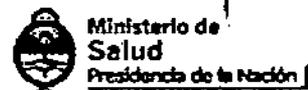
Firma Digital

QUIROGA Verónica Luján
 Directora Técnica
 Daxley Argentina S.A.
 30.71116146.1



Firma Digital

SZAMRYNSKYJ Cristina
 Apoderada
 Daxley Argentina S.A.
 30-71116146-1



24 de agosto de 2015

DISPOSICIÓN N° 6630

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

CERTIFICADO N° 57767

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000328-13-7

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BORTENZOMIB 3,5 mg - LIOFILIZADO

636226

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

INAME
Av. Corrientes 1101

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 669



BARLARO Claudia Alicia
Bioquímica
Dirección de Gestión de
Información Técnica
A.N.M.A.T.



Buenos Aires, 19 DE AGOSTO DE 2015.-

DISPOSICIÓN N° 6630

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57767

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: DAXLEY ARGENTINA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 7435

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BORTEZOMIB DAXLEY

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

Forma farmacéutica: LIOFILIZADO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

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

Excipiente (s)
MANITOL 35 mg

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) INACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO Y PRECINTO ALU

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

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO ACOMPAÑADO DE UN PROSPECTO.

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 8 HORAS

Forma de conservación: 15 °C - 30 °C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

Clasificación farmacológica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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

Vía/s de administración: ENDOVENOSA / SUBCUTANEA

Indicaciones: Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. Tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1888/11	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1888/11	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIO KEMEX S.A.	1888/11	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

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

Expediente Nº: 1-0047-0001-000328-13-7

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

Tecnología Médica
 Av. Belgrano 1480
 (C1093AAP), CABA

INAME
 Av. Caseros 2161
 (C1264AAD), CABA

INAL
 Estados Unidos 25
 (C1101AAA), CABA

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



LOPEZ Rogelio Fernando
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
A.N.M.A.T.

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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