



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Disposición**

**Número:** DI-2017-12693-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 14 de Diciembre de 2017

**Referencia:** 1-0047-2000-000061-16-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000061-16-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

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

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

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

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

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

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

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

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma SAVANT PHARM SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BILIODIM y nombre/s genérico/s BORTEZOMIB, la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma SAVANT PHARM SA.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION04.PDF / 0 - 03/10/2017 12:36:06, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 03/10/2017 12:36:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 01/09/2017 12:14:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 01/09/2017 12:14:17.

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

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

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma SAVANT PHARM SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 03/10/2017 12:36:06 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. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de

confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000061-16-5.

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2017.12.14 09:30:48 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CURT  
30715117564  
Date: 2017.12.14 09:30:54 -0300



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

**BILIODIM**  
**BORTEZOMIB 3,5 mg**  
**Polvo liofilizado para inyectable**  
**Uso subcutáneo - intravenoso**

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

**Lea todo este prospecto atentamente antes de utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Guarde este prospecto. Quizás necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.
- Si observa alguno de los efectos secundarios, o si usted nota efectos secundarios no mencionados en este folleto, por favor hable con su médico. Vea la sección 4.

### **Que hay en este prospecto:**

1. Que es BILIODIM y para qué se utiliza
2. Que necesita saber antes de usar BILIODIM
3. Como usar BILIODIM
4. Posibles efectos secundarios
5. Como se almacena BILIODIM
6. Contenido del estuche y otra información.

### **1. Qué es BILIODIM y para que se utiliza**

BILIODIM contiene como sustancia activa Bortezomib, un llamado "inhibidor proteosómico". Los Proteosomas juegan un papel importante en el control de la función celular y el crecimiento. Al interferir con su función, Bortezomib puede destruir las células cancerosas.

BILIODIM se utiliza para el tratamiento del mieloma múltiple (cáncer en las células plasmáticas) y en el tratamiento de pacientes con linfoma de células de manto (cáncer en los ganglios linfáticos).

### **2. Que necesita saber antes de usar BILIODIM**

#### **No use Bortezomib**

- Si es alérgico a Bortezomib, al Boro o cualquiera de los demás componentes de este medicamento

Última revisión: Savant\_Folleto paciente\_V002\_Sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (dómmmaaaa)

Página 1 de 11



### **Advertencias y precauciones**

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

- Números bajos de glóbulos rojos o blancos en sangre
- Problemas de sangrado y/o bajo número de plaquetas en sangre
- Diarrea, estreñimiento, náuseas o vómitos
- Desmayos, mareos o vértigo en el pasado
- Problemas renales.
- Problemas hepáticos de moderados a severos.
- Entumecimiento, hormigueo o dolor en las manos o pies (neuropatía) en el pasado
- Problemas cardíacos o de presión arterial
- Dificultad para respirar o tos, convulsiones
- Herpes zoster localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo.
- Síntomas de lisis tumoral, tales como calambres musculares, debilidad muscular, confusión, pérdida o molestias en la vista, respiración entrecortada.
- 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.

Deberá realizarse pruebas de sangre regulares antes y durante el tratamiento con BILIODIM, para chequear el conteo celular regularmente.

Debe informar a su médico si tiene linfoma de células del manto y se le administra rituximab conjuntamente con BILIODIM:

- si cree que tiene en la actualidad o ha tenido en el pasado infección de hepatitis. En unos pocos casos, pacientes que han tenido hepatitis B pueden tener ataques repetidos de hepatitis, que pueden resultar fatales. Si tiene antecedentes de infección por hepatitis B usted será controlado exhaustivamente por su médico para detectar si hay signos de hepatitis B activa.

Antes de empezar el tratamiento con BILIODIM, debe leer los prospectos de todos los medicamentos que tiene que tomar en combinación con BILIODIM para consultar la información relacionada con estos medicamentos.

Cuando use talidomida, se debe prestar especial atención a la realización de pruebas de embarazo y a las medidas de prevención.

### **Niños y adolescentes**

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

### **Otros medicamentos y BILIODIM**

Por favor dígame a su doctor si está tomando algún otro medicamento, incluyendo medicamentos obtenidos sin una prescripción.

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

- Ketoconazol, usada para el tratamiento de infecciones fúngicas

Última revisión: Savant\_Folleto paciente\_V002\_Sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 2 de 11



- Rifampicina, antibiótico usado para infecciones bacterianas
- Ritonavir para tratar la infección por el HIV
- Carbamazepina, fenobarbital usado para el tratamiento de la epilepsia
- St. John's Wort (*Hypericum perforatum*), usado para la depresión u otras condiciones
- Antidiabéticos orales.

### **Embarazo y lactancia**

Usted no debe usar BILIODIM si está embarazada, a menos que sea claramente necesario.

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

Usted no debe amamantar durante el uso de BILIODIM. Hable con su médico cuando esté segura de reiniciar la lactancia después de terminar su tratamiento.

### **Manejo y uso de máquinas**

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

### **3. Cómo usar BILIODIM**

Este medicamento es para uso intravenoso y subcutáneo. BILIODIM será administrado por un profesional del cuidado de la salud experimentado en el uso de medicamentos citotóxicos.

El polvo de BILIODIM debe ser disuelto, sólo con solución de cloruro de sodio 0,9%, antes de la administración. Esto se hará por un profesional de cuidado de la salud.

La solución resultante puede ser inyectada en la vena (vía intravenosa) o debajo de su piel (subcutánea). Bortezomib NO puede ser inyectado en su fluido espinal (vía intratecal)

Su médico trabajará su dosis de BILIODIM según su altura y peso (superficie corporal). La dosis inicial habitual de BILIODIM es 1,3 mg/m<sup>2</sup> superficie corporal dos veces por semana.

Su médico puede cambiar la dosis y el número total de ciclos, dependiendo de su enfermedad, su respuesta al tratamiento en la ocurrencia de ciertos efectos secundarios y en sus condiciones subyacentes.

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

### **4. Posibles efectos secundarios**

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

Si se le administra BILIODIM para mieloma múltiple o linfoma de células del manto, informe enseguida a su médico si observa alguno de los síntomas siguientes:

Última revisión: Savant\_Folleto paciente\_V002\_Sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 3 de 11



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

El tratamiento con BILIODIM puede causar muy frecuentemente una disminución del número de glóbulos rojos y blancos y plaquetas en sangre. Por lo tanto, tendrá que realizarse de forma regular análisis de sangre antes y durante el tratamiento con BILIODIM, para comprobar regularmente el recuento de sus células en sangre. Puede experimentar una reducción en el número de:

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

Si se le administra BILIODIM para el tratamiento de mieloma múltiple los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

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

- Sensibilidad, entumecimiento, hormigueo o sensación de quemazón en la piel o dolor de manos o pies debido a daño en el nervio
- Reducción en el número de glóbulos rojos y/o glóbulos blancos (ver arriba)
- Fiebre
- Sensación de malestar (náuseas) o vómito, pérdida de apetito
- Estreñimiento con o sin hinchazón (puede ser grave)
- Diarrea: si aparece, es importante que beba más agua de lo habitual. Su médico puede darle otro medicamento para controlar la diarrea
- Agotamiento (cansancio), sensación de debilidad
- Dolor muscular, dolor óseo

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

- Presión arterial baja, bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Presión arterial alta
- Disminución del funcionamiento de los riñones
- Dolor de cabeza
- Sensación de malestar general, dolor, vértigo, aturdimiento, sensación de debilidad o pérdida del conocimiento
- Escalofríos
- Infecciones, incluidas neumonía, infecciones respiratorias, bronquitis, infecciones por hongos, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal

Última revisión: Savant\_Folleto paciente\_V002\_Sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 4 de 11



- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Dolor en el pecho o dificultad al respirar haciendo ejercicio
- Diferentes tipos de erupciones
- Picor de piel, bultos en la piel o piel seca
- Rubor facial o rotura de capilares pequeños
- Enrojecimiento de la piel
- Deshidratación
- Ardor de estómago, hinchazón, eructo, flatulencia, dolor de estómago, hemorragias intestinales o estomacales
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Llagas en la boca o labio, boca seca, úlceras en la boca o dolor de garganta
- Pérdida de peso, pérdida del gusto
- Calambres musculares, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor en las extremidades
- Visión borrosa
- Infección de la capa más externa del ojo y de la superficie interna de los párpados (conjuntivitis)
- Hemorragias nasales
- Dificultad o problemas para dormir, sudores, ansiedad, cambios de humor, estado de ánimo deprimido, desasosiego o agitación, cambios en su estado mental, desorientación
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo

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

- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Fallo de los riñones
- Inflamación de una vena, coágulos de sangre en las venas y los pulmones
- Problemas de coagulación sanguínea
- Circulación insuficiente
- Inflamación del revestimiento del corazón o fluido alrededor del corazón
- Infecciones, incluyendo infecciones de las vías urinarias, gripe, infección por el virus del herpes, infección de oído, y celulitis
- Deposiciones sanguinolentas o hemorragias en las membranas mucosas, por ejemplo, de la boca o la vagina
- Trastornos cerebrovasculares
- Parálisis, convulsiones, caídas, trastornos del movimiento, alteraciones o cambios en, o disminución de la sensibilidad (tacto, oído, gusto, olfato), trastornos de la atención, temblores, sacudidas
- Artritis, incluyendo inflamación de las articulaciones de los dedos de las manos y los pies y de la mandíbula

Última revisión: Savant\_Folleto paciente\_V002\_Sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 5 de 11

# SAVANT

- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante
- Hipo, trastornos del habla
- Aumento o disminución de la producción de orina (debido a una lesión renal), dolor al orinar o sangre/proteínas en la orina, retención de líquidos
- Alteración del nivel de conciencia, confusión, alteración o pérdida de la memoria
- Hipersensibilidad
- Pérdida de audición, sordera o zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Alteraciones hormonales que pueden afectar a la absorción de la sal y del agua
- Hiperactividad de la glándula tiroidea
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina
- Irritación o inflamación ocular, ojos demasiado húmedos, dolor de ojos, ojos secos, infecciones oculares, ojos llorosos (lagrimeo), visión anormal, hemorragia del ojo
- Hinchazón de ganglios linfáticos
- Rigidez de las articulaciones o músculos, sensación de pesadez, dolor en la ingle
- Pérdida del pelo y textura anormal del pelo
- Reacciones alérgicas
- Enrojecimiento o dolor en el lugar de inyección
- Dolor de boca
- Infecciones o inflamación de la boca, úlceras en la boca, esófago, estómago e intestino, asociadas a veces a dolor o hemorragia, movimiento escaso del intestino (incluyendo obstrucción), molestias en el abdomen o en el esófago, dificultad para tragar, vómitos de sangre
- Infecciones cutáneas
- Infecciones por bacterias y virus
- Infección dental
- Inflamación del páncreas, obstrucción de las vías biliares
- Dolor de los genitales, problemas para lograr una erección
- Aumento de peso
- Sed
- Hepatitis
- Trastornos en el lugar de la inyección o relacionados con el dispositivo de inyección
- Reacciones y trastornos cutáneos (que pueden ser graves y poner en riesgo la vida), úlceras cutáneas
- Moratones, caídas y heridas
- Inflamación o hemorragia de los vasos sanguíneos que pueden aparecer como pequeños puntos de color rojo o púrpura (normalmente en las piernas) hasta grandes manchas semejantes a hematomas bajo la piel o el tejido.
- Quistes benignos



- Un trastorno grave y reversible en el cerebro que incluye convulsiones, presión arterial alta, dolores de cabeza, cansancio, confusión, ceguera u otros problemas de la visión.

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

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

Última revisión: Savant\_Folleto paciente\_V002\_Sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 7 de 11



- Sensibilidad a la luz
- Respiración acelerada
- Dolor rectal
- Cálculos biliares
- Hernia
- Heridas
- Uñas débiles o quebradizas
- Depósitos anormales de proteínas en órganos vitales
- Coma
- Úlceras intestinales
- Fallo multiorgánico
- Muerte

Si se le administra BILIODIM junto con otros medicamentos para el tratamiento de linfoma de células del manto los efectos adversos que puede experimentar se incluyen a continuación:

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

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

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

- Herpes zóster (localizado incluyendo alrededor de los ojos o extendido por el cuerpo)
- Infección por virus Herpes
- Infecciones por bacterias y virus
- Infecciones respiratorias, bronquitis, tos con flemas, enfermedad de tipo gripal
- Infecciones por hongos
- Hipersensibilidad (reacción alérgica)
- Incapacidad para producir suficiente insulina o resistencia a los niveles normales de insulina
- Retención de líquidos
- Dificultad o problemas para dormir

Última revisión: Savant\_Folleto paciente\_V002\_Sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 8 de 11



- Pérdida del conocimiento
- Alteración del nivel de conciencia, confusión
- Sensación de mareo
- Aumento del ritmo cardíaco, presión arterial alta, sudores
- Visión anormal, visión borrosa
- Insuficiencia cardíaca, ataque al corazón, dolor de pecho, malestar del pecho, aumento o disminución de la frecuencia cardíaca
- Presión arterial alta o baja
- Bajada repentina de la presión arterial cuando se está de pie, que podría dar lugar a desmayos
- Dificultad al respirar con el ejercicio
- Tos
- Hipo
- Zumbido en los oídos, molestias en los oídos
- Hemorragia de intestino o estómago
- Ardor de estómago
- Dolor de estómago, hinchazón
- Dificultad para tragar
- Infección o inflamación de estómago e intestino
- Dolor de estómago
- Llagas en la boca o labio, dolor de garganta
- Alteración del funcionamiento del hígado
- Picor de piel
- Enrojecimiento de la piel
- Erupción
- Espasmos musculares
- Infección de las vías urinarias
- Dolor de las extremidades
- Hinchazón del cuerpo, incluyendo alrededor de los ojos y en otras partes del cuerpo
- Escalofríos
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección
- Sensación de malestar general
- Pérdida de peso
- Aumento de peso

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

- Hepatitis
- Reacción alérgica grave (reacción anafiláctica), cuyos signos pueden ser dificultad para respirar, dolor u opresión en el pecho y/o sensación de mareo/desmayo, picor intenso de la piel o bultos en la piel, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta, que puede causar dificultad para tragar, colapso
- Trastornos del movimiento, parálisis, sacudidas

Última revisión: Savant\_Folleto paciente\_V002\_Sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 9 de 11



- Vértigo
- Pérdida de audición, sordera
- Trastornos que afectan a los pulmones, impidiendo que el organismo reciba una cantidad suficiente de oxígeno. Algunos de ellos son dificultad para respirar, falta de aliento, falta de aliento sin hacer ejercicio, respiración que puede llegar a ser superficial, difícil o detenerse, respiración jadeante
- Coágulos de sangre en los pulmones
- Coloración amarilla de los ojos y de la piel (ictericia)

## 5. Cómo almacenar BILIODIM

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.

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

La solución reconstituida es estable por 8 horas a temperatura ambiente desde 15°C a 25 °C conservada en su envase original, realizada en condiciones asépticas. De lo contrario, se debe administrar inmediatamente.

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

## 6. Contenido del estuche y otra información

### Que contiene BILIODIM

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.  
No se lo recomiende a otras personas."

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

"Ante cualquier duda consulte a su médico"

---

**MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

---

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Savant Pharm S.A.

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

Certificado N°

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

Última revisión: Savant\_Folleto paciente\_V002\_Sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 10 de 11

# SAVANT

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

"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"

xxxxxxx  
Emisión  
Revisión

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



ANMAT  
DAL POGGETTO Cristian  
CUIL 20246140325



ANMAT  
SAVANT PHARM S.A.  
CUIT 30669159885  
Directorio

Página 11 de 11



## PROYECTO DE PROSPECTO

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

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### Fórmula cuali-cuantitativa

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

### Acción terapéutica

Agente Antineoplásico.

Código ATC: L01XX32

### Indicaciones

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

### Propiedades farmacológicas

#### Mecanismo de Acción

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

### Farmacocinética

Luego de la administración intravenosa de una dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, administrada a 24 pacientes con mieloma múltiple (n = 12, por cada nivel de dosis), las

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 1 de 24



concentraciones plasmáticas máximas medias estimadas de Bortezomib ( $C_{max}$ ) fueron de 57 y 112 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/mL para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y de 89 a 120 ng/mL para la dosis de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. La vida media de eliminación promedio del Bortezomib luego de múltiples dosificaciones osciló entre 40 y 193 horas luego de la dosis de 1.0 mg/m<sup>2</sup> y entre 76 y 108 horas luego de la dosis de 1.3 mg/m<sup>2</sup>. Los clearances corporales totales medios oscilaron entre 102 y 112 L/h luego de la primera dosis para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente, y oscilaron de 15 a 32 L/h luego de las dosis posteriores para la dosis de 1,0 mg/m<sup>2</sup> y 1,3 mg/m<sup>2</sup>, respectivamente.

#### Distribución

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

#### Metabolismo

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

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

#### Eliminación:

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

### **Posología y forma de administración**

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

La dosis inicial recomendada de Bortezomib es de 1,3 mg/m<sup>2</sup>. Bortezomib 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 se administra como una inyección en bolo de 3 a 5 segundos.

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

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

#### **Dosis recomendada para Mieloma Múltiple sin tratamiento previo**

Se administra en combinación con Melfalán oral (M) y Prednisona oral (P) durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 1. En ciclos 1-4, se administra

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaáa)

Página 2 de 24



dos veces por semana (días 1,4, 8, 11, 22, 25, 29 y 32). En los ciclos 5-9, se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29). Deben transcurrir al menos 72 hs entre dosis sucesivas de Bortezomib (B).

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

<b>Bortezomib 2 veces por semana (Ciclos 1-4)</b>												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	Período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	Período de descanso
Melfalán (9 mg/m <sup>2</sup> ) Prednisona (60mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--	--	--	Período de descanso
<b>BORTEZOMIB una vez por semana (Ciclo 5-9)</b>												
Semana	1				2		3	4		5		6
Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	--	--		Día 8		Período de descanso	Día 22		Día 29		Período de descanso
Melfalán (9 mg/m <sup>2</sup> ) Prednisona (60mg/m <sup>2</sup> )	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	Período de descanso	--	--			Período de descanso

- **Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra Bortezomib en combinación con Melfalán y Prednisona**

Antes de iniciar un nuevo ciclo de terapia:

- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 70 \times 10^9 /L$  y el Recuento Absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser  $\geq 1.0 \times 10^9/L$ .
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a Grado 1 o valor basal

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 3 de 24



Tabla 2 – Modificaciones de la dosis durante ciclos subsiguientes:

Toxicidad	Modificación de la dosis o retraso
Toxicidad hematológica durante un ciclo: Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo.	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
Si el recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ o RAN $\leq 0.75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de Bortezomib (distinto al día 1)	La dosis de Bortezomib se debe demorar
Si se demoran varias dosis de Bortezomib en un ciclo debido a su toxicidad.	La dosis de Bortezomib se debe reducir en un nivel de dosis (de $1.3 \text{ mg/m}^2$ a $1 \text{ mg/m}^2$ , o de $1 \text{ mg/m}^2$ a $0.7 \text{ mg/m}^2$ )
Toxicidades no hematológicas Grado $\geq 3$	La terapia con Bortezomib se debe suspender hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o al valor basal. Luego Bortezomib se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de $1.3 \text{ mg/m}^2$ a $1 \text{ mg/m}^2$ , o de $1 \text{ mg/m}^2$ a $0.7 \text{ mg/m}^2$ ). Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar Bortezomib como se describe en la Tabla 5.

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

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

Una dosis de  $1,3 \text{ mg/m}^2$  intravenosa de Bortezomib se administra en combinación con Rituximab, Ciclofosfamida y Doxorubicina vía intravenosa junto a Prednisona oral durante 6 ciclos de tratamiento de 3 semanas como se muestra en la Tabla 3. Bortezomib es administrado en primer lugar, seguido por Rituximab. Bortezomib es administrado dos veces por semana durante 2 semanas (días 1, 4, 8 y 11) seguido por un periodo de descanso de 10 días entre los días 12 y 21. 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.

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

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 4 de 24



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

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

- **Modificación de dosis para Bortezomib cuando se administra en combinación con Rituximab, Ciclofosfámid, Doxorubicina y Prednisona**

Antes del primer día de cada ciclo:

- El recuento de plaquetas debe ser  $\geq 100 \times 10^9 / L$  y el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser  $\geq 1,5 \times 10^9 / L$
- La hemoglobina debe ser  $\geq 8 g / dL$  (al menos  $4,96 mmol / L$ )
- La toxicidad No Hematológica debería haber recuperado el nivel basal o Grado 1.

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

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

Toxicidad Hematológica	Modificación de Dosis o Retraso
Neutropenia Grado 3 o Superior, o recuento de plaquetas $\leq 25 \times 10^9 / L$	Suspender la terapia con Bortezomib 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 $25 \times 10^9 / L$ .

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 5 de 24



	<ul style="list-style-type: none"><li>• Si después de la suspensión de la terapia con Bortezomib, la toxicidad no resuelve, Se debe discontinuar el uso de Bortezomib.</li><li>• Si la toxicidad se resuelve de forma que el paciente tiene un RAN igual o superior a <math>0,75 \times 10^9/ L</math> y un recuento de plaquetas igual o superior a <math>25 \times 10^9/ L</math>, la dosis de Bortezomib se debe reducir en 1 nivel de dosis (de <math>1,3 \text{ mg/ m}^2</math> a <math>1 \text{ mg/ m}^2</math>, o de <math>1 \text{ mg/ m}^2</math> a <math>0,7 \text{ mg/ m}^2</math>)</li></ul>
Toxicidad no Hematológica Grado 3 o Superior	Suspender la terapia con Bortezomib hasta que la toxicidad sea Grado 2 o inferior. Luego, reiniciar la misma a un nivel de dosis inferior (de $1,3 \text{ mg/ m}^2$ a $1 \text{ mg/ m}^2$ , o de $1 \text{ mg/ m}^2$ a $0,7 \text{ mg/ m}^2$ ) Para el dolor neuropático relacionado con Bortezomib -y/o neuropatía periférica, mantener o modificar Bortezomib 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 recomendada y modificación de dosis para recidivas de Mieloma Múltiple o recidivas en Linfoma de células del Manto**

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

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

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

A los pacientes con repetición del tratamiento se administra Bortezomib dos veces por semana (días 1, 4, 8 y 11) cada tres semanas durante un máximo de 8 ciclos. Al menos 72 horas deben transcurrir entre dosis consecutivas de Bortezomib. Bortezomib se puede administrar ya sea como agente único o en combinación con Dexametasona.



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

- **Modificación de Dosis para Neuropatía Periférica**

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

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

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

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

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

(\*) Criterios de Toxicidad Comunes NC1

- **Modificación de dosis en Poblaciones especiales**

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 7 de 24



### Ancianos

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

### Deterioro hepático

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

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

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

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

Abreviaturas: SGOT: glutamato-oxalacetato transaminasa sérica;

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

### Deterioro renal

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

### Población pediátrica

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



### Precauciones para la administración

Es un antineoplásico. Se debe tener cuidado durante su manipulación y preparación. Se deben emplear técnicas de asepsia apropiadas. Se recomienda el uso de guantes y vestuario protector a fin de evitar el contacto con la piel.

Durante la manipulación de este medicamento, debe utilizarse estrictamente una técnica aséptica, debido a que no contiene preservantes.

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

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

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

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

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

**Reconstituir sólo con cloruro de sodio al 0,9%, utilizando una técnica aséptica.** El producto reconstituido obtenido debe ser una solución clara e incolora.

Diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9% se utilizan para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración.

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

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

Tabla 8: Volumen de reconstitución y concentración final

Vía de Administración	Bortezomib (mg/ vial)	Diluyente (Solución al 0,9% de Cloruro de Sodio)	Concentración Final de Bortezomib en la Solución Reconstituida
Intravenosa	3,5 mg	3,5 ml	1 mg/ ml
Subcutánea	3,5 mg	1,4 ml	2,5 mg/ ml



La dosis debe ser individualizada para evitar la sobredosificación. Después de la determinación del área de superficie corporal del paciente (ASC) en metros cuadrados, utilizar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (ml) de Bortezomib reconstituida a ser administrado:

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

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

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

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

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

**- Descarte**

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

**- Estabilidad**

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

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

**Contraindicaciones**

Bortezomib está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Bortezomib (no incluyendo reacciones locales), boro o manitol. Las reacciones incluyen reacciones anafilácticas.

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

**Advertencias y precauciones**

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

#### **Eventos adversos gastrointestinales**

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

#### **Trombocitopenia / Neutropenia**

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

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

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

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

#### **Síndrome de Lisis Tumoral**

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

#### **Toxicidad Hepática**

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

#### **Toxicidad Embrionofetal**

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

Las mujeres con capacidad reproductiva deberían evitar quedar embarazadas mientras están siendo tratadas con Bortezomib. Advertir a las mujeres y a los hombres con capacidad reproductiva que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el



tratamiento con Bortezomib y por dos meses más posteriores al tratamiento. Si Bortezomib es utilizado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento, la paciente deberá ser informada acerca del potencial riesgo para el feto.

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

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

### **Interacciones medicamentosas**

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

#### **Inhibidores del CYP3A4**

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

#### **Inhibidores del CYP2C19**

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

#### **Inductores del CYP3A4**

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

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

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

#### **Dexametasona**

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

#### **Melfalán - Prednisona**

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

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmaaaaa)

Página 13 de 24



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

Se desconocen.

## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

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

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

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

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

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

### Lactancia

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

### Potencial Reproductivo en hombres y mujeres

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

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



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

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

### Uso en pacientes pediátricos

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

### Reacciones adversas

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

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

### Resumen de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 9 fueron consideradas por los investigadores por tener al menos una relación causal posible o probable con Bortezomib. Estas reacciones adversas se basan en datos publicados.

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

Tabla 9: reacciones adversas en los pacientes tratados con Bortezomib como agente único o en combinación

Clase de Órgano	Incidencia	Reacciones Adversas
Infecciones e Infestaciones	Comunes	Herpes zoster (incluyendo diseminado y oftálmico), Neumonía*, Herpes simple*, Infección fúngica*.
	Poco comunes	Infecciones*, Infecciones bacterianas*, Infecciones virales*, sepsis (incluyendo shock séptico)*, Bronconeumonía, infección por virus Herpes, Meningoencefalitis herpética, Bacteriemia (incluyendo estafilocócica), Orzuelo, Gripe, Celulitis, infecciones relacionadas con el dispositivo de

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 15 de 24

		aplicación, Infección cutánea*, Infección de oído*, Infección por estafilococos, infección dental*
	Raras	Meningitis (incluyendo bacteriana), Infección por virus Epstein - Barr, herpes Genital, Amigdalitis, Mastoiditis, síndrome de fatiga Post viral
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Raras	Neoplasia maligna, carcinoma de células renales, Leucemia Plasmocítica, micosis fungoides, neoplasia benigna* , Masa
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy comunes	Trombocitopenia*, Neutropenia*, Anemia*
	Comunes	Linfopenia*, leucopenia*
	Poco comunes	Pancitopenia*, neutropenia febril, Coagulopatía*, Leucocitosis*, Linfadenopatía, Anemia hemolítica**.
	Raras	Coagulación intravascular diseminada, Trombocitosis*, Síndrome de hiperviscosidad, desordenes de plaquetas no especificado (NE), Púrpura Trombocitopénica, Trastorno sanguíneo NE, diátesis hemorrágica, infiltración linfocítica.
Trastornos del Sistema Inmune	Poco comunes	Angioedema**, Hipersensibilidad*
	Raras	Shock anafiláctico, Amiloidosis, Reacción mediada por complejo inmunes tipo III.
Trastornos endocrinos	Infrecuente	Hipertiroidismo*, Inapropiada secreción de la hormona antidiurética, Síndrome de Cushing*
	Raro	Hipotiroidismo.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy comunes	Apetito disminuido
	Comunes	Deshidratación, Hipopotasemia*, Hiponatremia*, Glucosa en sangre anormal*, Hipocalcemia*, Anormalidades enzimáticas*
	Poco comunes	Síndrome de lisis tumoral, retraso en el crecimiento*, Hipomagnesemia*, Hipofosfatemia*, Hiperpotasemia*, Hipercalcemia*, Hipernatraemia*, Ácido úrico anormal*, Diabetes mellitus*, retención de líquidos
	Raras	Hipermagnesemia*, Acidosis, desequilibrio de electrolitos*, sobrecarga de líquidos, Hipocloremia*, hipovolemia, Hipercloremia*, hiperfosfatemia, trastorno metabólico, deficiencia de vitaminas del complejo B, deficiencia de vitamina B12, gota, aumento del apetito, intolerancia al Alcohol

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

laberinto	Poco comunes	Disacusia (incluyendo tinnitus)*, Hipoacusia hasta e incluyendo sordera, Malestar auditivo*
	Raras	Hemorragia de oído, neuronitis vestibular, trastornos del oído NE
Trastornos cardíacos	Poco comunes	Taponamiento cardíaco**, paro Cardiorrespiratorio*, fibrilación cardíaca (incluyendo auricular), insuficiencia cardíaca (incluyendo insuficiencia ventricular izquierda y derecha)*, arritmia*, taquicardia*, palpitaciones, Angina de pecho, Pericarditis (incluyendo derrame pericárdico)*, miocardiopatía*, disfunción ventricular*, bradicardia
	Raras	Aleteo auricular, infarto de miocardio*, bloqueo auriculoventricular*, trastorno cardiovascular (incluyendo shock cardiogénico), Torsade de pointes, Angina inestable, trastornos en válvulas cardíaca*, insuficiencia coronaria, Paro sinusal
Trastornos vasculares	Comunes	Hipotensión*, hipotensión ortostática, hipertensión*
	Poco comunes	Accidente cerebrovascular**, trombosis venosa profunda*, hemorragia*, Tromboflebitis (incluyendo superficial), colapso circulatorio (incluyendo shock hipovolémico), flebitis, Rubefacción*, hematoma (incluyendo perirrenal)*, Insuficiencia circulatoria periférica*, Vasculitis, hiperemia (incluyendo ocular)*
	Raras	Embolia periférica, vasodilatación, Eritromelalgia, linfoedema, palidez, decoloración de la vena, insuficiencia venosa, palidez
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Comunes	Disnea*, Epistaxis, Infección de las vías superiores altas y bajas*, tos*
	Poco comunes	Embolia pulmonar, Derrame Pleural, edema pulmonar (incluyendo aguda), hemorragia alveolar pulmonar**, broncoespasmo, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*, hipoxemia*, congestión vías respiratorias*, hipoxia, pleuritis*, hipo, Rinorrea, disfonía, sibilancia
	Raras	Insuficiencia respiratoria, síndrome de Distress respiratorio agudo, apnea, atelectasia, Neumotórax, hipertensión pulmonar, hemoptisis, hiperventilación, Ortopnea, neumonitis, alcalosis respiratoria, taquipnea, fibrosis pulmonar, trastorno bronquial*, hipocapnia*, Neumopatía intersticial, infiltración pulmonar, tirantez de la garganta, garganta seca, aumento de la secreción de las vías respiratorias

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

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



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

NE = no especificado

Inc= inclusive

\* Terminología según MedRA

\*\* Reacción adversa postcomercialización

## Descripción de algunas de las reacciones adversas

### Reactivación del virus del Herpes zoster

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

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 21 de 24

### Neuropatía periférica en las terapias combinadas

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

Tabla 10: Incidencia de neuropatía periférica durante el tratamiento de inducción por toxicidad y suspensión del tratamiento debido a la neuropatía periférica

	IFM-2005-01		MMY-3010	
	VDDx (N=239)	VcDx (N=239)	TDx (N=126)	VcTDx N=(130)
Incidencia de NP (%)				
Todos los grados	3	15	12	45
≥ grado 2	1	10	2	31
≥ grado 3	<1	5	0	5
Suspensión por NP	<1	2	1	5

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

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

### Retratamiento de pacientes con mieloma múltiple recidivante

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

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

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



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

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

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

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

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

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

### **CONSERVACIÓN**

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

#### *Estabilidad de la Solución Reconstituida*

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

### **PRESENTACIONES:**

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

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

No se lo recomiende a otras personas."

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

"Ante cualquier duda consulte a su médico"

Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 23 de 24



MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Savant Pharm S.A.  
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina  
Certificado N°  
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

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

Emisión  
Revisión

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



Última revisión: Savant\_Prospecto\_V002\_sep17 – Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)  
DAL POGGETTO Cristian  
CUIL 20246140325



SAVANT PHARM S.A.  
CUIT 30669159885  
Directorio



Página 24 de 24

# SAVANT

## PROYECTO DE ROTULO (ENVASE PRIMARIO)

**BILIODIM**  
**BORTEZOMIB 3,5 mg**  
**Polvo liofilizado para inyectable**  
**Uso subcutáneo - intravenoso**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### Fórmula cuali - cuantitativa

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

Vía Intravenosa y subcutánea solamente.

Posología y modo de administración: ver prospecto adjunto.

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

---

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

---

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Savant Pharm S.A.  
Ruta Nacional N° 19, KM 204, El Tío, Provincia de Córdoba, Argentina  
Certificado N°  
Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

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

Lote:

Vencimiento:

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



DAL POGGETTO Cristian  
CUIL 20246140325



SAVANT PHARM S.A.  
CUIT 30669159885  
Directorio



Última revisión: Savant\_Rotulo primario\_V001\_Feb16 - Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 1 de 1



**PROYECTO DE ROTULO (ENVASE SECUNDARIO)**

**BILIODIM**  
**BORTEZOMIB 3,5 mg**  
**Polvo liofilizado para inyectable**  
**Uso subcutáneo - intravenoso**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Contenido:** 1 frasco ampolla\*.

**Fórmula cuali-cuantitativa**

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

**Vía de administración:** Intravenosa y subcutánea solamente.

**Posología y modo de administración:** ver prospecto adjunto.

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

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas."

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

"Ante cualquier duda consulte a su médico"

---

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

---

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Savant Pharm S.A.

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

Certificado N°

Dirección Técnica: CRISTIAN DAL POGGETTO farmacéutico

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

**Lote:**

**Vencimiento:**

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

---

\*Se declara que se utilizará idéntico rótulo para la presentación por

illas



DAL POGGETTO Cristian  
CUIL 20246140325



SAVANT PHARM S.A.  
CUIT 30669159885  
Directorio



Última revisión: Savant\_Rotulo secundario\_V001\_Feb16 - Aprobado por Disposición ANMAT N° xxxx (ddmmmaaaa)

Página 1 de 1



Buenos Aires, 14 DE DICIEMBRE DE 2017.-

DISPOSICIÓN N° 12693

ANEXO

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

**CERTIFICADO N° 58542**

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: SAVANT PHARM SA

N° de Legajo de la empresa: 7147

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: BILIODIM

Nombre Genérico (IFA/s): BORTEZOMIB

Concentración: 3,5 mg

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
BORTEZOMIB 3,5 mg

<b>Excipiente (s)</b>
MANITOL 35 mg

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

Envase Primario: **FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) TRANSPARENTE, CON TAPON ELASTOMERICO TIPO I (BROMOBUTILO) Y TAPA FLIP OFF**

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

Accesorios: **No corresponde**

Contenido por envase secundario: **ESTUCHE CONTENIENDO 1 O 4 FRASCO AMPOLLAS**

Presentaciones: **1, 4**

Período de vida útil: **24 MESES**

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

Otras condiciones de conservación: **PROTEGIDO DE LA LUZ EN SU ENVASE ORIGINAL**

**FORMA RECONSTITUIDA**

Tiempo de conservación: **8 HORAS**

Forma de conservación, desde: **15° C Hasta: 25° C**

Otras condiciones de conservación: **LA SOLUCION RECONSTITUIDA ES ESTABLE POR 8 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C CONSERVADA EN SU ENVASE ORIGINAL, REALIZAR EN CONDICIONES ASEPTICAS. DE LO CONTRARIO, DEBE ADMINISTRARSE INMEDIATAMENTE**

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01XX32

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

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
LABORATORIOS IMA S.A.I.C	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS IMA S.A.I.C	4217/16	PALPA 2862	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

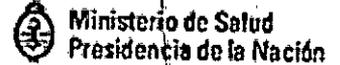
**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



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

Expediente N°: 1-0047-2000-000061-16-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

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

Productos Médicos  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina  
Alsina 665/671  
(C1087AAT), CABA

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