

**RESOLUCIÓN No. 2024010364 DE 7 de Marzo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

**ANTECEDENTES**

Que mediante escrito No. 20191165378 del 27/08/2019, el señor Kamlesh Thakkar, actuando en calidad de representante legal de la sociedad AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S., con domicilio en Bogotá D.C., solicita concesión del Registro Sanitario para el producto BORTOMA 3.5 mg Polvo Estéril para Inyección, en la modalidad de IMPORTAR Y VENDER a favor de AUROBINDO PHARMA LIMITED con domicilio en INDIA.

Que mediante auto No. 2023010657 de fecha 18/10/2023, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos: IUM, Solventes residuales, Impurezas Elementales, Estabilidad y BPM.

Que mediante escrito No. 20231280335 del 01/11/2023, el señor Arvind Kumar Upadhyay, actuando en calidad de representante legal de la sociedad AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S, con domicilio en Bogotá D.C, presentó respuesta al auto de requerimiento.

**CONSIDERACIONES DEL DESPACHO**

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20191165378 de fecha 27/08/2019 y como respuesta al auto radicado No. 20231280335 de fecha 01/11/2023, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante Certificado No. FT055/MH/001/2018 emitido por la Autoridad nacional de medicamentos y productos para la salud, I.P de Portugal certificó las Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante EUGIA PHARMA SPECIALITIES LIMITED, ubicado en SURVEY No. 550,551 y 552, KOLTHUR VILLAGE, SHAMEERPET MANDAL, MEDCHAL-MALKAJGIRI, DISTRICT MEDCHAL, TELANGANA, 500101, INDIA con vigencia hasta el 24 de noviembre de 2020.

*Que de conformidad con la comunicación emitida por la EMA y notificada a la Oficina de Asuntos Internacionales del Instituto, las certificaciones de BPM emitidas por los países que hacen parte de la EMA, como es el caso de la expedida por la Autoridad nacional de medicamentos y productos para la salud, I.P, Portugal mediante certificado No. FT055/MH/001/2018, para el establecimiento EUGIA PHARMA SPECIALITIES LIMITED ubicado en SURVEY No. 550,551 y 552, KOLTHUR VILLAGE, SHAMEERPET MANDAL, MEDCHAL-MALKAJGIRI, DISTRICT MEDCHAL, TELANGANA, 500101 INDIA, se extiende su vigencia automáticamente hasta el 31/12/2024, debido a las restricciones causadas por la Pandemia del COVID-19.*

Que mediante Resolución 2023002141 de 20/02/2023, el INVIMA otorgo Certificación de BPM al establecimiento LOGICALL S.A, ubicado en la Carrera 106 No. 15A-25, Manzana 9, Bodega 16, Zona Franca, Bogotá D.C, con vigencia hasta el 03/03/2026.

Que el inserto referido en las etiquetas de envase y empaque se ajusta a la información farmacológica aprobada por la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos mediante Acta 10 de 2015, numeral 3.3.1., Acta 46 de 2009, numeral 2.1.6.1., Acta 23 de 2008, numeral 2.1.13., Acta 32 de 2005, numeral 2.2.1., Acta 47 de 2012, numeral 3.1.11.1., Acta 24 de 2007, numeral 2.9.40., Acta 06 de 2019, numeral 3.4.1.1., Acta 31 de 2004, numeral 2.2.4. y Acta 18 de 2020, numeral 3.1.13.7., e información disponible para el medicamento de referencia.

Que los artes del material de envase y empaque (caja plegadiza, etiqueta e Inserto), presentados mediante radicado 20191165378 del 27/08/2019, cumplen con lo establecido en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995, por tal razón serán aprobados en el presente acto administrativo.

Se evidencia por parte de este despacho los estudios de estabilidad natural y acelerada para tres (3) lotes industriales en condiciones de zona climática IV, temperatura y humedad de (30±2°C; 65% H.R. +/- 5 % H.R.) y (40+/-2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R), demostrando que el producto es estable en estas condiciones y que la vida útil de almacenamiento del producto a otorgar es de 24 meses de vida útil.

**RESOLUCIÓN No. 2024010364 DE 7 de Marzo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010, la norma farmacológica No. 6.0.0.0N10, Acta 10 de 2015, numeral 3.3.1., Acta 46 de 2009, numeral 2.1.6.1., Acta 23 de 2008, numeral 2.1.13., Acta 32 de 2005, numeral 2.2.1., Acta 47 de 2012, numeral 3.1.11.1., Acta 24 de 2007, numeral 2.9.40., Acta 06 de 2019, numeral 3.4.1.1., Acta 31 de 2004, numeral 2.2.4. y Acta 18 de 2020, numeral 3.1.13.7 y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

**RESUELVE**

**ARTÍCULO PRIMERO.** - Conceder REGISTRO SANITARIO al

**PRODUCTO:** BORTOMA 3.5 mg Polvo Estéril Para Inyección  
**REGISTRO SANITARIO No.:** INVIMA 2024M-0021383  
**TIPO DE REGISTRO:** IMPORTAR Y VENDER  
**TITULAR(ES):** AUROBINDO PHARMA LIMITED con domicilio en Plot # 2 Hyderabad -500038, Hyderabad, INDIA  
**FABRICANTE(S):** EUGIA PHARMA SPECIALITIES LIMITED con domicilio en Survey No. 550,551 y 552, Kolthur Village, Shameerpet Mandal, Medchal-Malkajgiri, District Medchal, Telangana, 500101, INDIA  
**IMPORTADOR(ES):** AUROBINDO PHARMA COLOMBIA S.A.S. con domicilio en Calle 100 No. 17 A 36, oficina 1003, Bogotá, D.C.  
**ACONDICIONADOR(ES):** LOGICALL S.A. con domicilio en Carrera 106 No. 15A-25, Manzana 9, Bodega 16, Zona Franca, Bogotá D.C.  
**VENTA:** CON FORMULA FACULTATIVA  
**FORMA FARMACEUTICA:** Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable  
**VIA ADMINISTRACIÓN:** Intravenosa, Subcutánea  
**PRINCIPIOS ACTIVOS:** Cada VIAL contiene BORTEZOMIB 3.5 mg  
**PRESENTACIÓN**  
**COMERCIAL:** Caja por un Vial vidrio tipo 1 sello de aluminio lacado color rojo, tapas de goma gris siliconada

**INDICACIONES:** BORTOMA está indicado en monoterapia, o en combinación con doxorrubicina liposomal pegilada o con dexametasona, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en progresión que han recibido previamente al menos 1 tratamiento y que han sido sometidos o no son candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos. BORTOMA está indicado en combinación con melfalán y prednisona, en el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que no sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. BORTOMA está indicado en combinación con dexametasona, o con dexametasona y talidomida, en el tratamiento de inducción de pacientes adultos con mieloma múltiple que no han sido previamente tratados y que sean candidatos a recibir tratamiento con altas dosis de quimioterapia previo a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. BORTOMA está indicado en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto que no han sido previamente tratados y que no sean considerados apropiados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

**NOTA DE FARMACOVIGILANCIA:** Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la dirección de medicamentos y productos biológicos - grupo de farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de

**RESOLUCIÓN No. 2024010364 DE 7 de Marzo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

**CONTRAINDICACIONES Y  
ADVERTENCIAS:**

Hipersensibilidad a Bortezomib, al manitol, al boro o alguno de los componentes de Bortoma. Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica. Enfermedad pulmonar infiltrativa difusa aguda y enfermedad pericárdica. Cuando se administre Bortezomib en combinación con otros medicamentos consultar la ficha técnica o resumen de las características de producto de dichos medicamentos para contraindicaciones adicionales.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Cuando Bortezomib es administrado en combinación con otros medicamentos, se debe consultar el resumen de las características del producto de estos otros medicamentos antes de iniciar el tratamiento con Bortezomib. Cuando sea usado junto con talidomida, es necesario prestar especial atención a las pruebas de embarazo y los requisitos de prevención son necesarios.

Administración intratecal

Ha habido casos fatales de administración intratecal inadvertida de Bortezomib. Bortezomib 1 mg polvo para solución inyectable es solo para uso intravenoso, mientras que Bortezomib 3,5 mg polvo para solución inyectable es para uso intravenoso o subcutáneo. Bortezomib no debe administrarse por vía intratecal.

Toxicidad gastrointestinal: la toxicidad gastrointestinal, incluyendo náuseas, diarrea, vómitos y estreñimiento, es muy frecuente durante el tratamiento con Bortezomib. Se han notificado casos de íleo paralítico poco frecuente. Por lo tanto, los pacientes que experimenten estreñimiento deberán ser estrechamente monitorizados.

Toxicidad hematológica:

El tratamiento con Bortezomib se asocia muy comúnmente con toxicidades hematológicas (trombocitopenia, neutropenia y anemia). En estudios en pacientes con recaída de mieloma múltiple, tratados con Bortezomib, y en pacientes con MCL sin tratar previamente, tratados con Bortezomib en combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (), una de las toxicidades hematológicas más comunes fue la trombocitopenia transitoria. El recuento de plaquetas fue más bajo en el día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y típicamente los pacientes se recuperaron a la línea base para el siguiente ciclo. No hubo evidencia de trombocitopenia acumulativa. El nadir promedio del recuento de plaquetas medido fue aproximadamente el 40% de la línea base en los estudios de mieloma múltiple de agente único y el 50% en el estudio de MCL. En pacientes con mieloma avanzado, la gravedad de la trombocitopenia se relacionó con el recuento de plaquetas previo al tratamiento: para recuentos de plaquetas en la línea base < 75.000/ $\mu$ l, el 90% de los 21 pacientes tuvo un recuento  $\leq$  25.000/ $\mu$ l durante el estudio, incluyendo 14% < 10.000/ $\mu$ l; en contraste, con un recuento plaquetas en la línea base > 75.000/ $\mu$ l, solo el 14% de 309 pacientes tuvieron un recuento  $\leq$  25.000/ $\mu$ l durante el estudio.

En pacientes con MCL, hubo una mayor incidencia (56,7% contra 5,8%) de trombocitopenia grado  $\geq$  3 en el grupo de tratamiento con Bortezomib () en

**RESOLUCIÓN No. 2024010364 DE 7 de Marzo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

comparación con el grupo de tratamiento sin Bortezomib (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona [R-CHOP]). Los dos grupos de tratamiento fueron similares con respecto a la incidencia general de eventos hemorrágicos de todo grado (6,3% en el grupo y 5,0% en el grupo R-CHOP), así como eventos hemorrágicos de grado 3 y mayores (: 4 pacientes [1,7%]; R-CHOP: 3 pacientes [1,2%]). En el grupo , el 22,5% de los pacientes recibió transfusiones de plaquetas, en comparación con el 2,9% de los pacientes en el grupo R-CHOP.

Se han notificado hemorragia gastrointestinal e intracerebral en asociación con el tratamiento con Bortezomib. Por lo tanto, los recuentos de plaquetas deberían ser supervisados antes de cada administración de botemib. El tratamiento debería ser suspendido cuando el recuento de plaquetas es  $< 25.000/\mu\text{l}$  o, en el caso del tratamiento en combinación con melfalán y prednisona, cuando el recuento de plaquetas es  $\leq 30.000/\mu\text{l}$ . Se debe sopesar cuidadosamente el beneficio potencial del tratamiento frente a los riesgos, particularmente en el caso de trombocitopenia de moderada a grave y factores de riesgo de hemorragia.

Los recuentos sanguíneos completos (RSC) con fórmula leucocitaria e incluyendo el recuento de plaquetas, se deberían supervisar con frecuencia durante el tratamiento con Bortezomib. Se debe considerar la trasfusión de plaquetas cuando sea clínicamente apropiado.

En pacientes con LCM, se observó entre ciclos neutropenia transitoria que fue reversible, sin evidencia de neutropenia acumulativa. Los neutrófilos fueron más bajos en el Día 11 de cada ciclo de tratamiento con Bortezomib y generalmente se resolvió a la situación inicial en el siguiente ciclo.

Debido a que los pacientes con neutropenia tienen un mayor riesgo de infecciones, se deben controlar los signos y síntomas de infección y tratar inmediatamente. De acuerdo con la práctica clínica habitual, se puede administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos para la toxicidad hematológica. Se debe considerar el uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos en caso de retrasos repetidos en el ciclo de administración.

Reactivación del virus herpes zóster:

Se recomienda la profilaxis antiviral en pacientes que estén en tratamiento con Bortezomib. Ya que se ha reportado una incidencia aumentada de la reactivación del virus herpes zóster f en pacientes tratados con Bortezomib + Melfalán + Prednisona comparado con Melfalán + Prednisona.

En pacientes con MCL, la incidencia de infección herpes zoster fue menor en el brazo VcR-CAP que en el brazo R-CHOP.

Reactivación e infección del virus de Hepatitis B (VHB): cuando se usa Bortezomib en combinación con rituximab, antes de iniciarse el tratamiento, se debe realizar siempre un análisis de detección del VHB en pacientes con riesgo de infección por VHB. En portadores de hepatitis B y pacientes con antecedentes de hepatitis B se deben monitorizar estrechamente los signos clínicos y de laboratorio de infección activa por VHB durante y después del tratamiento combinado con rituximab y Bortezomib. Se debe considerar la profilaxis antiviral. Consultar la Ficha Técnica o Resumen de las Características de Producto de rituximab para más información.

**RESOLUCIÓN No. 2024010364 DE 7 de Marzo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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

**Neuropatía periférica:**

El tratamiento con Bortezomib puede originar una neuropatía periférica, que es, predominantemente sensitiva. Sin embargo, se han informado casos de neuropatía motora grave con o sin neuropatía sensitiva periférica. La incidencia de la neuropatía periférica aumenta al comienzo del tratamiento y se ha observado el pico máximo durante el ciclo 5.

Se recomienda una vigilancia cuidadosa de los pacientes para identificar la aparición de síntomas de neuropatía tales como: sensación de quemazón, hiperestesia, hipoestesia, parestesia, molestias, dolor neuropático o debilidad.

En estudios comparativos fase III Bortezomib administrado vía intravenosa versus vía subcutánea, la incidencia de eventos de neuropatía periférica de grado mayor o igual a 2 fue del 24% para la vía subcutánea y de 41% para la vía intravenosa. Neuropatía periférica grado 3 o más, ocurrió en el 6% de los pacientes del grupo de tratamiento de vía subcutánea, comparado con el 16% en el grupo de tratamiento de vía intravenosa.

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

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

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

**Convulsiones**

**RESOLUCIÓN No. 2024010364 DE 7 de Marzo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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

#### Hipotensión

El tratamiento con Bortezomib se asocia habitualmente a hipotensión postural/ortostática. La mayor parte de las reacciones adversas fueron de carácter leve a moderado y se observaron durante todo el tratamiento. Los pacientes que experimentaron hipotensión ortostática durante el tratamiento con Bortezomib (por vía intravenosa), no tenían signos de hipotensión ortostática antes de dicho tratamiento. La mayoría de los pacientes precisaron tratamiento de la hipotensión ortostática. Una minoría de ellos experimentó episodios sincopales. No hubo relación inmediata entre la perfusión en bolo de Bortezomib y la aparición de la hipotensión postural/ortostática. Se desconoce el mecanismo de este efecto, aunque podría deberse en parte a una neuropatía del sistema nervioso autónomo (SNA). Dicha neuropatía podría estar relacionada con Bortezomib o Bortezomib podría agravar un trastorno subyacente como, por ejemplo, una neuropatía diabética o amiloidótica. Se aconseja precaución durante el tratamiento de los pacientes con antecedentes de síncope, que reciben medicamentos con asociación conocida con el desarrollo de hipotensión o que sufren deshidratación por vómitos o diarrea recurrentes. El tratamiento de la hipotensión postural/ortostática puede consistir en ajustes de las dosis de los antihipertensivos, rehidratación o administración de mineralocorticoides y/o simpaticomiméticos. Debe informarse a los pacientes de la necesidad de acudir al médico en caso de mareos, aturdimiento o lipotimia.

#### Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado casos de SEPR en pacientes que estaban recibiendo Bortezomib. SEPR es una enfermedad neurológica rara y con frecuencia reversible, que evoluciona rápidamente, y que puede venir acompañada de convulsiones, hipertensión, cefalea, letargo, confusión, ceguera, y otros trastornos visuales y neurológicos. Para confirmar el diagnóstico, se realizan pruebas de imagen cerebral, preferiblemente imágenes por resonancia magnética (RM). Los pacientes que desarrollen SEPR, han de interrumpir el tratamiento con Bortezomib.

#### Trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con Bortezomib se ha presentado desarrollo agudo de insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La retención de líquidos, puede ser un factor de predisposición para la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Pacientes con un factor de riesgo o enfermedad cardíaca existente deben ser monitoreados de cerca.

Se han reportado casos aislados de prolongación del intervalo QT; no se ha establecido la causalidad.

#### Trastornos pulmonares

**RESOLUCIÓN No. 2024010364 DE 7 de Marzo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar intersticial difusa aguda de etiología desconocida como la neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar, y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en pacientes en tratamiento con Bortezomib. Algunos de estos casos fueron mortales. Se recomienda realizar una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento para que sirva como base para la evaluación de potenciales alteraciones pulmonares que aparezcan una vez iniciado el tratamiento.

En caso de aparición de nuevos síntomas pulmonares o de agravamiento de los existentes, (por ejemplo, tos, disnea), se debe realizar una evaluación diagnóstica inmediata y tratar adecuadamente a los pacientes. Se debe considerar el balance beneficio/ riesgo antes de continuar el tratamiento con Bortezomib.

En una prueba clínica, dos pacientes (de 2) que recibieron dosis altas de citarabina (2 g/m<sup>2</sup> por día) mediante perfusión continua durante 24 horas con daunorrubicina y Bortezomib por leucemia mielógena aguda reincidente, murieron por síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS, por sus siglas en inglés) temprano en el curso de la terapia, y el estudio fue terminado. Por lo tanto, no se recomienda este régimen específico con administración concomitante con dosis altas de citarabina (2 g/m<sup>2</sup> por día) por infusión continua durante 24 horas.

#### Insuficiencia renal

Las complicaciones renales son frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple. Los pacientes con insuficiencia renal deben someterse a una vigilancia estricta.

#### Insuficiencia hepática

Bortezomib se metaboliza por enzimas hepáticas. La exposición a Bortezomib es mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave; estos pacientes deben ser tratados con Bortezomib a dosis reducidas y monitorizados estrechamente para identificar posibles toxicidades.

#### Reacciones hepáticas

En pacientes que reciben Bortezomib y múltiples medicaciones concomitantes con enfermedad médica grave subyacente, se han notificado casos raros de fallo hepático. Otros acontecimientos hepáticos reportados incluyen aumento en las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Estos cambios pueden ser reversibles tras la interrupción del tratamiento con Bortezomib.

#### Síndrome de lisis tumoral

Debido a que Bortoma es un agente citotóxico y puede matar rápidamente las células plasmáticas malignas, puede haber síntomas 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.

#### Medicamentos concomitantes:

**RESOLUCIÓN No. 2024010364 DE 7 de Marzo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Los pacientes deben ser estrechamente supervisados cuando Bortezomib se administra en combinación con potentes inhibidores de CYP3A4. Deben tomarse precauciones durante el tratamiento con Bortezomib en combinación con sustratos de CYP3A4 o CYP2C19. Se deberá tener precaución en los pacientes que reciben antidiabéticos orales y confirmar que la función hepática es normal.

Potenciales reacciones mediadas por inmunocomplejos:

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

**OBSERVACIONES:**

Las contraindicaciones y advertencias deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y el número de lote.

El titular, envasador y fabricante autorizado en el registro sanitario, adquieren la obligación de mantener las buenas prácticas de manufactura y actualizar las especificaciones de materias primas y producto terminado, de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del registro sanitario y a las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del decreto 677 de 1995.

Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

**VIDA ÚTIL:**

Dos (2) años a partir de la fecha de fabricación.

**VIDA UTIL**

**RECONSTITUIDO:**

Una vez reconstituido en solución de cloruro de sodio al 0.9% se debe administrar inmediatamente.

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:**

Almacenar a temperatura inferior de 30°C, en su envase y empaque original.

**EXPEDIENTE No.:**

20168647

**RADICACIÓN No.:**

20191165378

**ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR** como único diseño los bocetos de envase (caja, etiqueta e inserto) allegados mediante radicado No. 20191165378 del 27/08/201, como únicos para la presentación comercial autorizadas en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente, incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

**ARTÍCULO TERCERO:** El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios (naturales/acelerados) con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses y bajo condiciones de humedad y Temperatura de (30±2°C; 65%; H.R. +/- 5 % H.R.) y (40±/-2°C; 75% H.R. +/- 5 % H.R). El titular del Registro Sanitario adquiere la obligación de iniciar con lotes industriales los estudios de estabilidad on-going, como evidencia de un programa permanente de estabilidad, acorde con el numeral 17.25 de la resolución 1160 de 2016.

**ARTÍCULO CUARTO: NOTIFICAR** por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular el contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días

República de Colombia  
Ministerio de Salud y Protección Social  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

**RESOLUCIÓN No. 2024010364 DE 7 de Marzo de 2024**  
**Por la cual se concede un Registro Sanitario**

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto Reglamentario 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

hábiles, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

**ARTÍCULO QUINTO.** - La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

**NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE**

Dada en Bogotá, D.C. a los 7 de Marzo de 2024

**Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.**



**SINDY PAHOLA PULGARIN MADRIGAL**  
**DIRECTOR TÉCNICO (E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

Proyectó: Legal: dbelalcazarj, Técnico: evalderramap Revisó: cordina\_medicamentos