



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 5338

BUENOS AIRES, 01 AGO 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011439-11-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VELCADE / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE; 3,5mg, aprobada por Certificado N° 51.503.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5338

Que a fojas 285 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VELCADE / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE; 3,5mg, aprobada por Certificado Nº 51.503 y Disposición Nº 3900/04, propiedad de la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., cuyos textos constan de fojas 36 a 119.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizan'e ANMAT Nº 3900/04 los prospectos autorizados por las fojas 36 a 63, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 5338

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.503 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011439-11-0

DISPOSICION Nº

nc

5338

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5338** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.503 y de acuerdo a lo solicitado por la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VELCADE / BORTEZOMIB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE; 3,5mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3900/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005404-04-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2066/10.-	Prospectos de fs. 36 a 119, corresponde desglosar de fs. 36 a 63.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., Titular del Certificado de



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

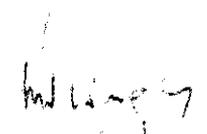
Autorización N° 51.503 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del
mes de **01 AGO 2011**

Expediente N° 1-0047-0000-011439-11-0

DISPOSICIÓN N°

nc

5 3 3 8


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4

5338

ORIGINAL



PROSPECTO

VELCADE™
BORTEZOMIB
polvo liofilizado para inyectable

Industria norteamericana

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALI Y CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única contiene polvo liofilizado estéril:

Bortezomib 3,5 mg

Excipiente:

Manitol 35 mg

Solvente de reconstitución:

Solución salina normal USP/EP 3,5 mL

DESCRIPCIÓN

VELCADE™ (bortezomib) inyectable es un agente antineoplásico que se encuentra disponible sólo para uso como inyección intravenosa (IV).

El bortezomib es un ácido borónico dipeptídico modificado. El producto se presenta como un éster manitol borónico que, en forma reconstituida, consiste en el éster manitol en equilibrio con su producto de hidrólisis, el ácido borónico monomérico. La sustancia medicinal existe en su forma anhídrida cíclica como una boroxina trimétrica.

El nombre químico de bortezomib, el ácido borónico monomérico, es ácido [(1R)-3-metil-1[[[(2S)-1-oxo-3-fenil-2-[(pirazinilcarbonil) amino] propil] amino] butil] borónico.

El peso molecular es de 384,24. La fórmula molecular es C₁₉H₁₅BN₄O₄. La solubilidad de bortezomib, como el ácido borónico monomérico, en agua es de 3,3-3,8 mg/ml con un rango de pH de 2 - 6,5.

ACCION TERAPEUTICA

Agente Antineoplásico.

INDICACIONES Y USO

VELCADE® (bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple.

VELCADE (bortezomib) inyectable se indica para el tratamiento de pacientes con linfoma de células del manto que han recibido al menos una terapia previa.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

4/10


Asesora vigilante
Co-Directora Técnica
Aplicación
Mat. Nac. N° 11414



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

Farmacocinética

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

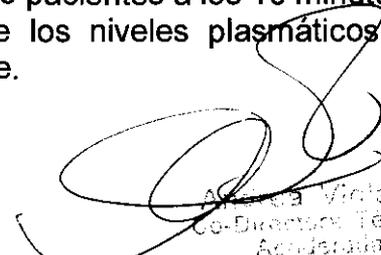
Distribución

El volumen de distribución del bortezomib medio se extendió de aproximadamente 498 a 1884 L/m² luego de la administración de dosis únicas o repetidas de 1,0 mg/m² o 1,3 mg/m² a pacientes con mieloma múltiple. Esto sugiere que el bortezomib se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. La unión del bortezomib a las proteínas plasmáticas se promedió en un 83% por sobre el rango de concentración de 100-1000 ng/ml.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos e isoenzimas del citocromo P450 expresadas en el ADNc humano indican que 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. Los datos agrupados del plasma de ocho pacientes a los 10 minutos y a los 30 minutos luego de la dosificación indican que los niveles plasmáticos de metabolitos son bajos en comparación con la droga madre.

Eliminación


Alicia Violante
Co-Directora Técnica
Acreditada
Mat. N.º 11414





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

Poblaciones especiales

Edad:

Los análisis de los datos luego de la primera dosis del Ciclo I (Día 1) en 39 pacientes con mieloma múltiple que habían recibido dosis intravenosas de 1,0 mg/m² y 1,3 mg/m² mostraron que ambas dosis normalizadas de AUC y C_{max} tienden a ser menores en pacientes más jóvenes. Los pacientes de < 65 años de edad (n = 26) tuvieron alrededor de un 25% menos de C_{max} y AUC normalizada por las dosis medias que los de > 65 años de edad (n = 13).

Sexo:

Los valores de AUC y C_{max} normalizados de las dosis medias fueron comparables entre pacientes masculinos (n = 22) y femeninos (n = 17) luego de la primera dosis del Ciclo 1 para las dosis de 1,0 y 1,3 mg/m².

Raza:

El efecto de la raza en la exposición a bortezomib no se puede evaluar ya que la mayoría de los pacientes eran Caucásicos.

Deterioro hepático: El efecto del deterioro hepático (ver Tabla 4 para la definición de deterioro hepático) sobre la farmacocinética del bortezomib fue determinado en 51 enfermos de cáncer con diversos grados de deterioro hepático en un rango de dosis de 0.5 a 1.3 mg/m². Cuando se comparan con los pacientes con la función hepática normal el deterioro hepático leve no alteró la dosis normalizada AUC de bortezomib. Sin embargo los valores medios de AUC de dosis normalizada se incrementaron en aproximadamente 60% en pacientes con deterioro hepático moderado o severo. Se recomienda una dosis inicial menor en pacientes con deterioro hepático moderado o severo, y deben ser monitoreados de cerca (ver Tabla 4).

Deterioro Renal:

Se condujo un estudio farmacocinético en pacientes con diversos grados de deterioro renal que se clasificaron de acuerdo a sus valores de *clearance* de creatinina (CrCl) en los siguientes grupos: Normal (CrCl ≥60 mL/min/1,73 m² N=12), Leve (CrCl=40-59 mL/min/1,73 m² N=10), Moderado (CrCl=20-39 mL/min/1,73 m² N=9), y Severo (CrCl<20 mL/min/1,73 m² N=3). Un grupo de pacientes en diálisis que fueron dosificados después de la diálisis también fueron incluidos en el estudio (N=8). Se administró a los pacientes dosis intravenosas de 0,7 a 1,3 mg/m² de bortezomib dos veces a la semana. La exposición de bortezomib (AUC y C_{max} normalizadas por la dosis) fue comparable entre todos los grupos.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Monoterapia

Atrib. V. C. M. A. P.
FOLIO 38
MESA DE ENJUICIA
Act. No. 11414



Dosis recomendada

La dosis recomendada de VELCADE es $1,3 \text{ mg/m}^2/\text{dosis}$ administrada como una inyección en bolo durante 3 a 5 segundos 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, VELCADE puede ser administrado con el esquema estandar o 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)

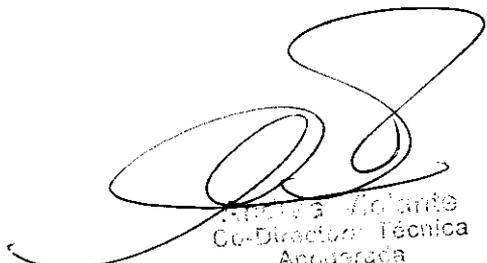
Por lo menos deben transcurrir 72 horas entre dosis consecutivas de VELCADE.

Modificación de la Dosis y Reinicio de la Terapia

La terapia con VELCADE deberá suspenderse ante el inicio de cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o 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 VELCADE con una reducción de la dosis del 25% ($1,3 \text{ mg/ m}^2/\text{dosis}$ reducida a $1,0 \text{ mg/ m}^2/\text{dosis}$; $1,0 \text{ mg/ m}^2/\text{dosis}$ reducida a $0,7 \text{ mg/ m}^2/\text{dosis}$). La siguiente tabla contiene la modificación de la dosis recomendada para el tratamiento de pacientes que experimentan una neuropatía sensorial periférica y/o dolor neuropático relacionado con VELCADE (**Tabla 1**). Los pacientes con una neuropatía severa preexistente deberán tratarse con VELCADE solamente luego de una cuidadosa evaluación de los riesgos/beneficios.

Tabla 1: Modificación de la Dosis Recomendada para una Neuropatía Motora o Sensorial Periférica y/o Dolor Neuropático Relacionado con VELCADE

Severidad de los Signos y Síntomas de la Neuropatía Periférica	Modificación de la Dosis y el Régimen
Grado 1 (parestesias 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 VELCADE a $1,0 \text{ mg/ m}^2$
Grado 2 con dolor o Grado 3 (interfiere con actividades de la vida diaria)	Suspender la terapia con VELCADE hasta que se resuelva la toxicidad. Una vez que ésta se resuelve, reiniciar con una dosis reducida de VELCADE de $0,7 \text{ mg/ m}^2$, y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.


 Directora Adjunta
 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nac. N° 11414





Grado 4 (Neuropatía sensorial que es incapacitante o neuropatía motora que tiene riesgo de vida o conduce a la parálisis)	Discontinuar VELCADE
---	----------------------

Criterios de Toxicidad Comunes NCI¹ – <http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc.html>

Precauciones para la administración

VELCADE 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. En ensayos clínicos se reportó irritación local de la piel en el 5% de los pacientes. Pero la extravasación de VELCADE no se asoció con daños del tejido.

Reconstitución/ Preparación para su Administración Intravenosa

Previo al uso, los contenidos de cada vial deben reconstituirse con 3,5 ml de solución salina normal (0,9%), Cloruro de Sodio Inyectable, USP. El producto reconstituido deberá ser una solución límpida e incolora.

Antes de su administración, y siempre que el envase y la solución lo permitan, deberá controlarse visualmente que los productos medicinales parenterales no contengan materia particulada ni haya decoloración. Si se observa alguna decoloración o materia particulada, no se deberá usar el producto reconstituido.

Terapia Combinada

Dosis Recomendada

VELCADE (bortezomib) se administra como una inyección IV en bolo de 3 a 5 segundos en combinación con melfalán oral y prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 2. En Ciclos 1-4, VELCADE se administra dos veces por semana (días 1, 4, 8, 11, 22, 29 y 32). En los Ciclos 5-9, VELCADE se administra una vez por semana (días 1, 8, 22 y 29).

Tabla 2: Regimen de Dosis Recomendado para VELCADE cuando se usa en combinación con melfalán y prednisona para pacientes con mieloma múltiple no tratada previamente

VELCADE 2 veces por semana (Ciclos 1-4)												
Semana	1				2		3	4		5		6
Vc (1.3 mg/m ²)	Día 1	--	--	Día 4	Día 8	Día 11	período de descanso	Día 22	Día 25	Día 29	Día 32	período de descanso
m(9 mg/m ²) p(60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	--	período de descanso	--	--	--	--	período de descanso

VELCADE una vez por semana (Ciclos 5-9)

[Handwritten Signature]
 Dra. Ana Arriante
 Co-Directora Técnica
 Ag. Inrod
 Mat. Reg. N° 11414

[Handwritten Initials]



Semana	1			2	3	4	5	6	
Vc (1.3 mg/m ²)	Día 1	--	--	--	Día 8	período de descanso	Día 22	Día 29	período de descanso
m (9 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	período de descanso	--	--	período de descanso
p (60 mg/m ²)	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	--	período de descanso	--	--	período de descanso

Vc = VELCADE; m = melfalán, p=prednisona

Recomendaciones para el Manejo de Dosis para la Terapia Combinada

Modificación de la dosis y re-inicio de la terapia cuando se administra VELCADE 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 ANC debe ser $\geq 1.0 \times 10^9/L$
- Las toxicidades no hematológicas deberían haberse resuelto a Grado 1 o valor basal

Aracely Coruña
Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 3-Modificaciones de la dosis durante ciclos subsiguientes:

Toxicidad	Modificación de la dosis o demora
<i>Toxicidad hematológica durante un ciclo:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> 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.
<ul style="list-style-type: none"> Si el recuento de plaquetas $\leq 30 \times 10^9/L$ o ANC $\leq 0.75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de VELCADE (distinto al Día 1) 	La dosis de VELCADE se debe demorar
<ul style="list-style-type: none"> Si se demoran varias dosis de VELCADE en un ciclo (≥ 3 dosis durante una administración de dos veces por semana o ≥ 2 dosis durante una administración semanal) 	La dosis de VELCADE se debe reducir en un nivel de 1 dosis (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2)
<i>Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3</i>	La terapia con VELCADE se debe mantener hasta que los síntomas de toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o valor basal. Luego, VELCADE se puede reiniciar con una reducción del nivel de dosis (de 1.3 mg/m^2 a 1 mg/m^2 , o de 1 mg/m^2 a 0.7 mg/m^2). Para el dolor neuropático relacionado con VELCADE y/o neuropatía periférica, mantener y/o modificar VELCADE como se describe en la Tabla 1.

Para información adicional concerniente al melfalán y prednisona, ver la información de prescripción del fabricante.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

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

Embarazo

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

Bortezomib no resultó teratogénico en estudios pre-clínicos sobre desarrollo de toxicidad en ratas ni en conejos con la dosis más alta probada { $0,075 \text{ mg/kg}$ ($0,5 \text{ mg/m}^2$) en la rata y $0,05 \text{ mg/kg}$ ($0,6 \text{ mg/m}^2$) en el conejo} cuando se lo administró durante la organogénesis. Estas dosificaciones son aproximadamente la mitad de la dosis clínica de $1,3 \text{ mg/m}^2$ sobre la base del área de superficie corporal.

Las conejas preñadas a las que se administró una dosis de $0,05 \text{ mg/kg}$ ($0,6 \text{ mg/m}^2$) de

GHJ

[Handwritten Signature]
 Apoderada
 Mat. Lic. N° 11414



bortezomib durante la organogénesis experimentaron una significativa pérdida postimplantación y una disminución en la cantidad de fetos vivos. Los fetos vivos de estas camadas también exhibieron significativa disminución en el peso fetal. La dosis es alrededor 0,5 veces la dosis clínica de 1,3 mg/ m² sobre la base del área de superficie corporal. No se han realizado estudios sobre la transferencia placentaria con bortezomib. No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Si se utiliza VELCADE durante el embarazo o bien, si la paciente quedara embarazada mientras se encuentra en tratamiento con esta droga, se deberá informar a la paciente acerca del daño potencial al feto

PRECAUCIONES

En general, el perfil de seguridad de los pacientes tratados con VELCADE en monoterapia fue similar a la observada en pacientes tratados con VELCADE en combinación con melfalán y prednisona.

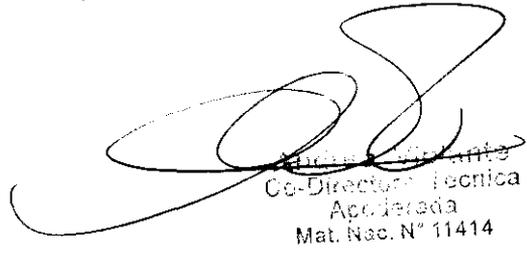
Pacientes con deterioro hepático

Los pacientes con deterioro hepático leve no requieren un ajuste de dosis inicial y deberían ser tratados con la dosis recomendada de VELCADE. Los pacientes con deterioro hepático moderado a severo deberían ser tratados con VELCADE en una dosis reducida de 0.7 mg/m², por inyección durante el primer ciclo y se puede considerar un posterior escalonamiento de la dosis a 1.0 mg/m² o una futura reducción de la dosis a 0.5 mg/m² en base a la tolerancia del paciente (ver tabla 4).

Tabla 4: Modificación Recomendada de la Dosis Inicial para VELCADE en Pacientes con Deterioro Hepático

	Nivel de Bilirrubina	Niveles de SGOT (AST)	Modificación de la Dosis Inicial
Leve	≤ 1,0x ULN	> ULN	Ninguna
	> 1,0x-1.5x ULN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	> 1,5x-3x ULN	Cualquiera	Reducir VELCADE a 0,7 mg/m ² en el primer ciclo. Considerar el escalonamiento de la dosis a 1,0 mg/m ² o posterior reducción de la dosis a 0,5 mg/m ² en los siguientes ciclos en base a la tolerabilidad del paciente.
Severo	> 3x ULN	Cualquiera	

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


 Co-Directora Técnica
 Apoderada
 Mat. Nec. N° 11414



Para pacientes con deterioro hepático moderado a severo, que requiere modificaciones de dosis subsecuentes, para manejar toxicidades, las reducciones de dosis deberían ser de 0.9 mg/m² a 0.7 mg/m², y de 0.7 mg/m² a 0.5 mg/m². Para una clasificación de daño hepático, ver la siguiente tabla.

Clasificación de deterioro hepático

Test de función hepática	Leve		Moderada	Severa
	Bilirubina	≤ ULN	> 1.0x–1.5x ULN	> 1.5x–3x ULN
SGOT/AST	> ULN	Any	Any	Any

AST = aspartato aminotransferasa ; SGOT = aminotransferasa oxalacética glutámica en suero ; ULN = límite superior del rango normal.

Neuropatía periférica

El tratamiento con VELCADE 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 VELCADE. 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 VELCADE (**ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). Luego de los ajustes de la dosis, la mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica ≥ Grade 2 en el estudio de mieloma múltiple fase 3. La mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 73% de los pacientes que discontinuaron debido a neuropatía Grado 2 o que tuvieron neuropatía periférica ≥ Grado 3 en estudios de mieloma múltiple fase 2 (**ver REACCIONES ADVERSAS**). El resultado a largo plazo de la neuropatía periférica no se ha estudiado en el linfoma de células del manto.

Hipotensión

En estudios de fase 2 y 3 de mieloma múltiple, la incidencia de hipotensión ortostática/postural fue alrededor del 11 al 12% de pacientes. Estos casos se observan durante todo el tratamiento. Se deberá tener precaución al tratar pacientes con antecedentes de síncope, pacientes que reciben medicaciones que, se sabe, están asociadas con la hipotensión, y pacientes deshidratados. El tratamiento de la hipotensión ortostática/postural puede incluir un ajuste de medicamentos antihipertensivos, hidratación o la administración de mineralcorticoides.

Trastornos Cardíacos

Se ha observado exacerbación o desarrollo agudo de la insuficiencia cardíaca congestiva y/o disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ha sido reportado. Pacientes con factores de riesgo o enfermedades cardíacas pre-existentes se deben controlar minuciosamente. En los estudios fase 3 de mieloma múltiple, la incidencia de cualquier trastorno cardíaco emergente del tratamiento fue del 15% y del 13% en los grupos tratados con VELCADE y dexametasona, respectivamente. La incidencia de eventos de

QAS

Andrea Vignante

 Co-Directora Técnica

 Academia

 No. 11111111



insuficiencia cardíaca (edema pulmonar agudo, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, edema pulmonar) fue similar en los grupos tratados con VELCADE y con dexametasona, 5% y 4%, respectivamente. Hubo casos aislados de prolongación del intervalo QT en estudios clínicos; no se ha establecido la causalidad.

Desórdenes Pulmonares

Se han reportado casos raros de enfermedad pulmonar infiltrativa aguda de etiología desconocida como neumonitis, neumonía intersticial, infiltración pulmonar y Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) en pacientes que recibieron VELCADE. Algunos de estos eventos han sido fatales. Una proporción más alta de estos eventos han sido reportados en Japón. En el caso de síntomas nuevos o que se agraven los existentes, un diagnóstico precoz debería ser realizado y los pacientes deberían ser tratados apropiadamente.

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

Análisis de Laboratorio

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

Eventos adversos gastrointestinales

El tratamiento con VELCADE 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

VELCADE está asociado con la trombocitopenia (Ver **EVENTOS ADVERSOS**). Las plaquetas se encontraron más bajas el Día 11 de cada ciclo del tratamiento con VELCADE y por lo general se recuperaron hasta el valor basal para el próximo ciclo. El patrón cíclico de la disminución y recuperación del recuento de plaquetas se mantuvo constante durante los 8 ciclos de la dosificación de dos veces por semana y no hubo evidencia de trombocitopenia acumulativa. El nadir del recuento de plaquetas medio medido fue aproximadamente 40% de la admisión. La severidad de la trombocitopenia relacionada con el recuento de plaquetas previo al tratamiento se muestra en la **Tabla 5**. En el estudio fase 3 de mieloma múltiple, la incidencia de eventos hemorrágicos significativos (\geq Grado 3) fue similar tanto en el grupo tratado con VELCADE (%) como en el grupo tratado con dexametasona (5%). Se deben controlar los recuentos de plaquetas antes de cada dosis de VELCADE. La terapia con VELCADE se debe suspender cuando el recuento de plaquetas sea $<25.000/\mu\text{L}$ y se debe reiniciar con una dosis reducida (ver **DOSIS Y ADMINISTRACIÓN Y REACCIONES ADVERSAS**). Han habido informes de hemorragia intracerebral y gastrointestinal asociada con VELCADE. Se pueden considerar las transfusiones.

Tabla 5: Severidad de la Trombocitopenia en Relación al Recuento de Plaquetas previo al Tratamiento en el Estudio Fase 3 de mieloma múltiple.

Directora Técnica
Aprobada
Mat. Nac. N° 11414

Recuento de plaquetas previo al tratamiento*	Cantidad de Pacientes (N=331)**	Cantidad (%) de Pacientes con Recuento de Plaquetas < 10.000/ μ L	Cantidad (%) de Pacientes con Recuento de Plaquetas 10.000-25.000/ μ L
$\geq 75.000/\mu$ L	309	8 (3%)	36 (12%)
$\geq 50.000/\mu$ L- $<75.000/\mu$ L	14	2 (14%)	11 (79%)
$\geq 10.000/\mu$ L- $<50.000/\mu$ L	7	1 (14%)	5 (71%)

* Se requirió para la elegibilidad del estudio un recuento basal de plaquetas de 50.000/ μ L
 ** Se perdió la información de 1 paciente en la admisión.

Se informó trombocitopenia en el 43% de los pacientes en los estudios fase 2.

Síndrome de Lisis Tumoral

Debido a que VELCADE 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.

Eventos adversos hepáticos

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 VELCADE . La información sobre la re-administración de VELCADE a estos pacientes es limitada.

Pacientes con Deterioro Hepático

Bortezomib es metabolizado por las enzimas hepáticas. La exposición de Bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado o severo; estos pacientes deben ser tratados con dosis reducidas y ser supervisados de cerca para monitorear toxicidades.

Hallazgos de Toxicidad en Animales

Toxicidad cardiovascular

Estudios en monos mostraron que la administración de dosis de aproximadamente el doble la dosis clínica recomendada, produjo elevaciones del pulso cardíaco, seguido por una hipotensión progresiva profunda, bradicardia y muerte de 12-14 horas después de la dosis. La dosis de $\geq 1,2$ mg/m² indujo cambios proporcionales a la dosis en los parámetros cardíacos. El bortezomib ha demostrado que se distribuye a la mayoría de los tejidos en el cuerpo, incluyendo el miocardio. En un estudio de toxicidad de dosis repetida en el mono, también se observó hemorragia de miocardio, inflamación, y necrosis.

40

[Handwritten Signature]
 Director Técnico
 Autorizada
 Mat. Nac. N° 11414



Administración Crónica

En estudios realizados con animales con una dosis y un esquema similar al recomendado para los pacientes (dos veces por semana durante dos semanas seguido por 1 semana de descanso), las toxicidades observadas incluyeron tumefacción axonal y degeneración en los nervios periféricos, raíces espinales dorsales, y tractos de la médula espinal. Además, se observaron hemorragia multifocal y necrosis en el cerebro, ojo y corazón.

Información para Pacientes

Se informa a los médicos que deben analizar lo siguiente con los pacientes a los que se les administra VELCADE.

Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias

Debido a que VELCADE 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.

Embarazo/ Lactancia

Se debe advertir a las pacientes que utilicen medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo y para evitar el amamantamiento durante el tratamiento con VELCADE.

Deshidratación/Hipotensión

Debido a que los pacientes que reciben terapia con VELCADE pueden experimentar vómitos y/o diarrea, se debe advertir a los pacientes con respecto a medidas apropiadas para evitar la deshidratación. Los pacientes deben instruirse para buscar consejo médico si experimentan síntomas de mareos, desvanecimientos o períodos de desmayos.

Medicaciones Concomitantes

Los pacientes deben ser advertidos acerca del uso de medicaciones concomitantes que pueden estar asociadas con neuropatías periféricas (tales como amiodarona, antivirales, isoniazida, nitrofurantoina o estatinas) o con una disminución de la presión arterial.

Neuropatía Periférica

Se debe instruir a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o empeoramiento de la misma. una nueva

Interacciones medicamentosas

Los estudios *in vitro* y *ex vivo* en animales indican que el bortezomib es un inhibidor débil de las isoenzimas (CYP) del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4. En base a la contribución limitada (7%) de CYP2D6 al metabolismo de bortezomib, no se espera que el fenotipo del metabolizador débil CYP2D6 afecte la disposición general de bortezomib.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A, en la farmacocinética de VELCADE mostró un aumento medio del AUC de bortezomib del 35%, en base a datos de 12 pacientes. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados estrictamente cuando se les administra bortezomib en combinación con inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, ritonavir)

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, en la farmacocinética de VELCADE no mostró un efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib, en base a datos de 17 pacientes.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto de la rifampicina, un potente

Dr. [Signature]
Co-Directora Técnica
Aboderada
Mat. Nro. N° 11414



inductor de CYP3A4, en la farmacocinética de VELCADE, mostró una reducción media del AUC del 45% en base a datos de 6 pacientes. El uso concomitante de VELCADE con potentes inductores de CYP3A4 no es recomendado, dado que la eficacia puede reducirse. Ejemplos de inductores de CYP3A4 son: rifampicina, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital e hyperico (Hierba de San Juan). En el mismo estudio de interacción droga-droga se evaluó el efecto de dexametasona, un débil inductor de CYP3A4. No hubo efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib en base a datos de 7 pacientes.

Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto de melfalán-prednisona sobre VELCADE mostró un aumento del 17% en el AUC medio de bortezomib en base a datos de 21 pacientes. Esto no se considera clínicamente relevante.

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

Interacciones de Pruebas de Laboratorio con Drogas

Se desconocen.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado con bortezomib estudios sobre carcinogenicidad.

Bortezomib mostró actividad clastogénica (aberraciones cromosómicas estructurales) en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica, utilizando células ováricas de hámster chino. El bortezomib no resultó genotóxico cuando se analizó en el ensayo de mutagenicidad *in vitro* (Test de Ames) y en el ensayo *in vivo* de micronúcleo en ratones.

No se han realizado estudios de la fertilidad con bortezomib pero sí se ha realizado una evaluación de los tejidos reproductivos en estudios generales de toxicidad. En el estudio de toxicidad de una duración de 6 meses, en la rata se observaron efectos degenerativos en el ovario con dosis de $\geq 0,3 \text{ mg/m}^2$ (un cuarto de la dosis clínica recomendada). VELCADE podría tener un efecto potencial tanto en la fertilidad femenina como así también en la masculina.

Embarazo (ver ADVERTENCIAS).

Lactancia

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

Uso en pacientes pediátricos

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

Uso en pacientes geriátricos

De los 202 pacientes reclutados, el 35% tenía 65 años de edad o más. El diecinueve por ciento (19%) de los pacientes de 65 años de edad o más experimentó respuestas, contra el 32% de pacientes de menos de 65 años. Entre los 256 pacientes analizados para la seguridad, los eventos de grado 3 ó 4 informados ocurrieron en un 74%, 80% y 85% en pacientes ≤ 50 años de edad, entre 51 y 65 años de edad y > 65 años de edad,

Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. N.º. N° 11414

respectivamente.

ORIGINAL

REACCIONES ADVERSAS

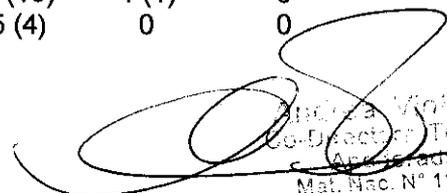
Resumen de un Ensayo Clínico en Pacientes con Mieloma Múltiple No Tratado Previamente

La Tabla 6 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que recibieron VELCADE (1,3 mg/m²) en combinación con melfalan (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) en un estudio randomizado prospectivo.

El perfil de seguridad de VELCADE en combinación con melfalan/prednisona es consistente con los perfiles de seguridad conocidos tanto para VELCADE como melfalan/prednisona.

Tabla 6: Eventos Adversos más Comúnmente Informados (≥10% en el grupo tratado con VELCADE, Melfalan y Prednisona) con Intensidad Grados 3 y 4 en el Estudio de Mieloma Múltiple Sin Tratamiento Previo

Clase de Sistema Orgánico MedDRA Término Preferido	VELCADE Melfalan y Prednisona (N=340)			Melfalan y Prednisona (N=337)		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Trombocitopenia	175 (52)	68 (20)	59 (17)	159 (47)	55 (16)	47 (14)
Neutropenia	165 (49)	102 (30)	35 (10)	155 (46)	79 (23)	49 (15)
Anemia	147 (43)	53 (16)	9 (3)	187 (55)	66 (20)	26 (8)
Leucopenia	113 (33)	67 (20)	10 (3)	100 (30)	55 (16)	13 (4)
Linfopenia	83 (24)	49 (14)	18 (5)	58 (17)	30 (9)	7 (2)
Trastornos Gastrointestinales						
Náuseas	164 (48)	14 (4)	0	94 (28)	1 (<1)	0
Diarrea	157 (46)	23 (7)	2	58 (17)	2 (1)	0
Constipación	125 (37)	2 (1)	0	54 (16)	0	0
Vómitos	112 (33)	14 (4)	0	55 (16)	2 (1)	0
Dolor Abdominal	49 (14)	7 (2)	0	22 (7)	1 (<1)	0
Dolor Abdominal Superior	40 (12)	1 (<1)	0	29 (9)	0	0
Dispepsia	39 (11)	0	0	23 (7)	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Neuropatía Periférica	159 (47)	43 (13)	2 (1)	18 (5)	0	0
Neuralgia	121 (36)	28 (8)	2 (1)	5 (1)	1 (<1)	0
Mareos	56 (16)	7 (2)	0	37 (11)	1 (<1)	0
Dolor de Cabeza	49 (14)	2 (1)	0	35 (10)	4 (1)	0
Parestesia	45 (13)	6 (2)	0	15 (4)	0	0
Trastornos Generales y del Sitio						


 Andrea Volante
 Co-Directora Técnica
 ANMAT
 Mat. Nac. N° 11414





Clase de Sistema Orgánico MedDRA Término Preferido	VELCADE Melfalán y Prednisona (N=340)			Melfalán y Prednisona (N=337)		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3	n (%) ≥4
de Administración						
Pirexia	99 (29)	8 (2)	2 (1)	94 (19)	6 (2)	2 (1)
Fatiga	98 (29)	23 (7)	2 (1)	86 (26)	7 (2)	0
Astenia	73 (21)	20 (6)	1 (<1)	60 (18)	9 (3)	0
Edema Periférico	68 (20)	2 (1)	0	34 (10)	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Neumonía	56 (16)	16 (5)	13 (4)	36 (11)	13 (4)	9 (3)
Herpes Zoster	45 (13)	11 (3)	0	14 (4)	6 (2)	0
Bronquitis	44 (13)	4 (1)	0	27 (8)	4 (1)	0
Nasofaringitis	39 (13)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo						
Dolor de Espalda	58 (17)	9 (3)	1 (<1)	62 (18)	11 (3)	1 (<1)
Dolor en las Extremidades	47 (14)	8 (2)	0	32 (9)	3 (1)	1 (<1)
Dolor Óseo	37 (11)	7 (2)	1 (<1)	35 (10)	7 (2)	0
Artralgia	36 (11)	4 (1)	0	50 (15)	2 (1)	1 (<1)
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Anorexia	77 (23)	9 (3)	1 (<1)	34 (10)	4 (1)	0
Hipocalcemia	44 (13)	19 (6)	3 (1)	25 (7)	8 (2)	2 (1)
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Rash	66 (19)	2 (1)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Prurito	35 (10)	3 (1)	0	18 (5)	0	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	71 (21)	0	0	45 (13)	2 (1)	0
Disnea	50 (15)	11 (3)	2 (1)	44 (13)	5 (1)	4 (1)
Trastornos Psiquiátricos						
Insomnio	69 (20)	1 (<1)	0	43 (13)	0	0
Trastornos Vasculares						
Hipertensión	45 (13)	8 (2)	1 (<1)	25 (7)	2 (1)	0
Hipotensión	41 (12)	4 (1)	3 (1)	10 (3)	2 (1)	2 (1)

Oficina de Registro de Medicamentos
Gerencia Técnica
Acreditada
Min. H. c. N° 11414



Estudio Randomizado de Mieloma Múltiple Recidivante

Los datos de seguridad descriptos a continuación y en la Tabla 7 reflejan la exposición ya sea a VELCADE (n=331) o a dexametasona (n=332) en un estudio de pacientes con mieloma múltiple. Se administró VELCADE por vía intravenosa a dosis de 1,3 mg/m² dos veces a la semana para 2 de 3 semanas (ciclo de 21 días). Después de ocho ciclos de 21 días los pacientes continuaron con la terapia por tres ciclos de 35 días en un régimen semanal. La duración del tratamiento fue hasta 11 ciclos (9 meses) con una duración media de 6 ciclos (4,1 meses). Para la inclusión en el ensayo, los pacientes deben haber tenido una enfermedad medible y 1 a 3 terapias previas. No hubo límite de edad superior para el ingreso. El *clearance* de creatinina puede tener valores tan bajos como 20 ml/min y los niveles de bilirrubina ser tan altos como 1,5 veces el límite superior normal, La frecuencia general de eventos adversos fue similar en hombres y en mujeres, y en pacientes < 65 y ≥65 años de edad. La mayoría de los pacientes eran Caucásicos.

Entre los 331 pacientes tratados con VELCADE los eventos más comúnmente informados por lo general fueron condiciones asténicas (61%), diarrea y náuseas (57% cada una), constipación (42%), neuropatía periférica NEC (36%), vómitos, pirexia, trombocitopenia y trastornos psiquiátricos (35% cada uno), anorexia y disminución del apetito (34%), parestesia y disestesia (27%), anemia y dolor de cabeza (26% cada uno) y tos (21%). Los eventos adversos más comúnmente informados entre los 332 pacientes en el grupo tratado con dexametasona fueron trastornos psiquiátricos (49%), condiciones asténicas (45%), insomnio (27%), anemia (22%) y diarrea e infecciones pulmonares/respiratorias del tracto inferior (21% cada una). El catorce por ciento (14%) de los pacientes en el grupo tratado con VELCADE experimentó un evento adverso Grado 4; las toxicidades más comunes fueron trombocitopenia (4%), neutropenia (2%) e hipercalcemia (2%). El dieciséis (16%) de los pacientes tratados con dexametasona experimentó un evento adverso Grado 4; la toxicidad más común fue hiperglucemia (2%).

Eventos Adversos Serios (SAEs) y Eventos que Condujeron a la Discontinuación del Tratamiento en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante

Los eventos adversos serios se definen como cualquier evento, independientemente de la causalidad, que ocasione la muerte, tenga riesgo de vida, requiera hospitalización o prolongue una hospitalización actual, cause discapacidad significativa, o se considere que constituye un evento médico importante. Un total de 144 pacientes (44%) del grupo de tratamiento con VELCADE experimentó un SAE durante el estudio, tal como sucedió con los 144 pacientes (43%) del grupo de pacientes tratados con dexametasona. Los SAEs más comúnmente informados en el grupo de tratamiento con VELCADE fueron pirexia (6%), diarrea (5%), disnea y neumonía (4%) y vómitos (3%). En el grupo de tratamiento con dexametasona los SAEs más comúnmente informados fueron neumonía (7%), pirexia (4%) e hiperglucemia (3%).

Un total de 145 pacientes, incluyendo 84 (25%) de 331 pacientes en el grupo de tratamiento con VELCADE y 61 (18%) de 332 pacientes en el grupo de tratamiento con dexametasona, discontinuó el tratamiento a causa de eventos adversos evaluados por el investigador como relacionados con la droga. Entre los 331 pacientes tratados con VELCADE, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue la neuropatía periférica (8%). Entre los 332 pacientes del grupo tratado con dexametasona, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que condujo a la discontinuación fue el trastorno psicótico e hiperglucemia (2% cada uno).


 Ana María Yiolante
 Co-Directora Técnica
 Apuríberga
 Mat. Nsc. N° 11414

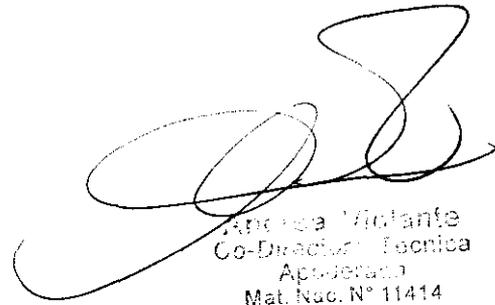


Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con VELCADE en el estudio fase caso de cada uno de los siguientes: shock cardiogénico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca congestiva y paro cardíaco. Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con la dexametasona: 2 casos de sepsis, 1 caso de meningitis bacteriana y 1 caso de muerte súbita en el hogar.

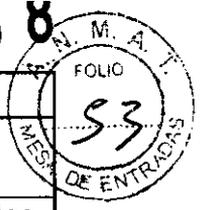
Eventos Adversos Más Comúnmente Informados en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante

En la **Tabla 7** se observan los eventos adversos más comunes del estudio de mieloma múltiple recidivante. Se incluyeron todos los eventos adversos con incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con VELCADE.

Tabla 7: Eventos Adversos más Comúnmente Informados ($\geq 10\%$ en el grupo tratado con VELCADE) con Intensidad Grado 3 y 4 en el Estudio randomizado Fase 3 (N=663)


Andrea Violante
Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

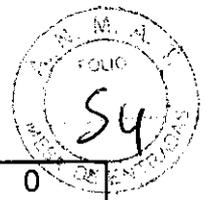




	Grupo de Tratamiento					
	VELCADE (n=331) [n (%)]			Dexametasona (n=332) [n (%)]		
	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4	Todos los eventos	Eventos Grado 3	Eventos Grado 4
Evento adverso	331(100)	203 (61)	45 (14)	327 (98)	146 (44)	52 (16)
Condiciones asténicas	201 (61)	39 (12)	1(<1)	148 (45)	20 (6)	0
Diarrea	190 (57)	24(7)	0	69 (21)	6 (2)	0
Náuseas	190 (57)	8 (2)	0	46 (14)	0	0
Constipación	140 (42)	7 (2)	0	49 (15)	4 (1)	0
Neuropatía periférica	120 (36)	24 (7)	2 (<1)	29 (9)	1 (<1)	1 (<1)
Vómitos	117 (35)	11 (3)	0	20 (6)	4 (1)	0
Pirexia	116 (35)	6 (2)	0	54 (16)	4 (1)	1 (<1)
Trombocitopenia	115 (35)	85 (26)	12 (4)	36 (11)	18 (5)	4 (1)
Trastornos psiquiátricos	117 (35)	9 (3)	2 (<1)	163 (49)	35 (5)	5 (1)
Anorexia y disminución del apetito	112 (34)	9 (3)	0	31 (9)	1 (<1)	0
Parestesia y disestesia	91 (27)	6 (2)	0	38 (11)	1 (<1)	0
Anemia	87 (26)	31 (9)	2 (<1)	74 (22)	32 (10)	3 (<1)
Dolor de cabeza	85 (26)	3 (<1)	0	43 (13)	2 (<1)	0
Tos	70(21)	2 (<1)	0	35 (11)	1 (<1)	0
Disnea	65 (20)	16 (5)	1 (<1)	58 (17)	9 (3)	2 (<1)
Neutropenia	62 (19)	40 (12)	8 (2)	5 (2)	4 (1)	0
Rash	61 (18)	4 (1)	0	20 (6)	0	0
Insomnio	60 (18)	1 (<1)	0	90 (27)	5 (2)	0
Dolor abdominal	53 (16)	6 (2)	0	12 (4)	1 (<1)	0
Dolor de huesos	52 (16)	12 (14)	0	50 (15)	9 (3)	0
Infecciones pulmonares/respiratorias del tracto inferior	48 (15)	12 (4)	2 (<1)	69 (21)	36 (5)	3 (<1)
Dolor en las extremidades	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	1 (<1)	0
Dolor de espalda	46 (14)	10 (3)	0	33 (10)	4 (1)	0
Artralgia	45 (14)	3 (<1)	0	35 (11)	5 (2)	0
Mareos (excluyendo vértigo)	45 (14)	3 (<1)	0	34 (10)	0	0
Nasofaringitis	45 (14)	1 (<1)	0	22 (17)	0	0
Herpes Zoster	42 (13)	6 (2)	0	15 (5)	4 (1)	1 (<1)
Calambres musculares	41 (12)	0	0	50 (15)	3 (<1)	0
Mialgia	39 (12)	1 (<1)	0	18 (15)	1 (<1)	0
Rigidez	37 (11)	0	0	8 (2)	0	0

Co-Directora Técnica

 Mat. Nac. N° 11414



Edema en miembros inferiores	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0
------------------------------	---------	---	---	---------	--------	---

* La neuropatía periférica incluye todos los términos según la neuropatía periférica NEC (neuropatía periférica NOS, neuropatía periférica agravada, neuropatía sensorial periférica y neuropatía motora periférica y neuropatía NOS)

Estudios clínicos no randomizado fase 2

Los dos estudios clínicos llevados a cabo evaluaron a 228 pacientes con mieloma múltiple que recibían una dosis de 1,3 mg/m² de VELCADE dos veces por semana durante 2 semanas, seguido por un período de 10 días de descanso (duración del ciclo de tratamiento de 21 días) por un máximo de 8 ciclos de tratamiento.

Los eventos adversos más comúnmente informados fueron condiciones asténicas (incluso fatiga, malestar y debilidad) (65%), náuseas (64%), diarrea (51%), disminución del apetito (incluso anorexia) (43%), constipación (43%), trombocitopenia (43%), neuropatía periférica (incluyendo neuropatía sensorial periférica y neuropatía periférica agravada) (37%), pirexia (36%), vómitos (36%) y anemia (32%). El catorce por ciento de los pacientes experimentó, por lo menos, un episodio de toxicidad de grado 4, siendo la trombocitopenia (3%) y la neutropenia (3%) las toxicidades más comunes.

Eventos Adversos Serios (SAEs)

Los Eventos Adversos Serios se definen como cualquier evento, independientemente de la causalidad, que: causa la muerte, amenaza la vida, requiere hospitalización o prolonga la hospitalización actual, causa un impedimento significativo o se considera un evento médico importante. Un total de 113 (50%) de los 228 pacientes experimentaron SAEs durante los estudios. Entre los SAEs más comúnmente informados se incluyen pirexia (7%), neumonía (7%), diarrea (6%), vómitos (5%), deshidratación (5%) y náuseas (4%).

Los eventos adversos que el investigador consideraba que estaban relacionados con la droga y condujeron a la discontinuación, ocurrieron en un 18% de los pacientes. Las razones de la discontinuación incluyeron neuropatía periférica (5%), trombocitopenia (4%), diarrea (2%) y fatiga (2%).

Se informaron dos muertes y el investigador consideró que estaban posiblemente relacionadas con la droga del estudio: un caso de paro cardiopulmonar y un caso de insuficiencia respiratoria.

Los eventos adversos más comunes se observan en la **Tabla 8**. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$. En los estudios de un solo grupo realizados, generalmente no es posible distinguir eventos adversos que son causados por la droga y aquellos que reflejan la enfermedad subyacente del paciente.

Tabla 8 : Eventos Adversos más Comúnmente Informados ($\geq 10\%$ Total) (N= 228)

Evento Adverso	Todos los pacientes (N=228) [n (%)]		
	Todos los eventos	Eventos de grado 3	Eventos de grado 4
Condiciones asténicas	149 (65)	42 (18)	1 (<1)
Náuseas	145 (64)	13 (6)	0
Diarrea	116 (51)	16 (7)	2 (<1)
Disminución del apetito	99 (43)	6 (7)	0
Constipación	97 (43)	5 (2)	0
Trombocitopenia	97 (43)	61 (27)	7 (3)

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas

 Co-Directora Técnica

 Aracely Rodríguez

 Mat. Réc. N° 11414



Neuropatía periférica	84 (37)	31 (14)	0
Pirexia	82 (36)	9 (4)	0
Vómitos	82 (36)	16 (7)	1 (<1)
Anemia	74 (32)	21 (9)	0
Dolor de cabeza	63 (28)	8 (4)	0
Insomnio	62 (27)	3 (1)	0
Artralgia	60 (26)	11 (5)	0
Dolor en las extremidades	59 (26)	16 (7)	0
Edema	58 (25)	3 (1)	0
Neutropenia	55 (24)	30 (13)	6 (3)
Parestesia y disestesia	53 (23)	6 (3)	0
Disnea	50 (22)	7 (3)	1 (<1)
Mareos (excluyendo vértigo)	48 (21)	3 (1)	0
Rash	47 (21)	1 (<1)	0
Deshidratación	42 (18)	15 (7)	0
Infección respiratoria del tracto superior	41 (18)	0	0
Tos	39 (17)	1 (<1)	0
Dolor de huesos	33 (14)	5 (2)	0
Ansiedad	32 (14)	0	0
Mialgia	32 (14)	5 (2)	0
Dolor de espalda	31 (14)	9 (4)	0
Calambres musculares	31 (14)	1 (<1)	0
Dispepsia	30 (13)	0	0
Dolor abdominal	29 (13)	5 (2)	0
Disgeusia	29 (13)	1 (<1)	0
Hipotensión	27 (12)	8 (4)	0
Rigidez	27 (12)	1 (1<1)	0
Herpes zoster	26 (11)	2 (<1)	0
Prurito	26 (11)	0	0
Visión borrosa	25 (11)	1 (<1)	0
Neumonía	23 (10)	12 (5)	0

Estudio de Extensión Abierto Fase 2 en Mieloma Múltiple Recidivante

En el estudio de extensión abierto fase 2 de los 63 pacientes que se observan anteriormente no se observaron nuevas toxicidades acumulativas ni nuevas toxicidades a largo plazo con el tratamiento prolongado con VELCADE. Estos pacientes fueron tratados por un total de 5,3 a 23 meses, incluyendo el tiempo tratados con VELCADE en el estudio previo de VELCADE.

Co-Directora Técnica
Apoderada
Mat. Nac. N° 11414

Eventos Adversos Más Comúnmente Informados en el Resumen Integrado de Seguridad

Los eventos adversos más comunes se muestran en la Tabla 9. Se incluyen todos los eventos adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$. En ausencia de un grupo comparador randomizado, generalmente no es posible distinguir entre los eventos adversos que son causados por la droga y los que reflejan la enfermedad subyacente del paciente. Por favor, vea el análisis de las reacciones adversas específicas que se encuentra a continuación.

Tabla 9: Eventos Adversos más Comúnmente Informados ($\geq 10\%$ Total) en el Análisis Integrado de Mieloma Múltiple y Linfoma de Células del Manto (N = 1163)--

Eventos Adversos	Todos los Pacientes (N = 1163)		Mieloma Múltiple (N = 1008)		Linfoma de Células del manto (N = 155)	
	Todos los Eventos	\geq Grado 3	Todos los Eventos	\geq Grado 3	Todos los Eventos	\geq Grado 3
Condiciones asténicas	740 (64)	189 (16)	628 (62)	160 (16)	112 (72)	29 (19)
Náuseas	640 (55)	43 (4)	572 (57)	39 (4)	68 (44)	4 (3)
Diarrea	604 (52)	96 (8)	531 (53)	85 (8)	73 (47)	11 (7)
Constipación	481 (41)	26 (2)	404 (40)	22 (2)	77 (50)	4 (3)
Neuropatía periférica ^a	457 (39)	134 (12)	372 (37)	114 (11)	85 (55)	20 (13)
Trombocitopenia	421 (36)	337 (29)	388 (38)	320 (32)	33 (21)	17 (11)
Disminución del apetito	417 (36)	30 (3)	357 (35)	25 (2)	60 (39)	5 (3)
Pirexia	401 (34)	36 (3)	371 (37)	34 (3)	30 (19)	2 (1)
Vómitos	385 (33)	57 (5)	343 (34)	53 (5)	42 (27)	4 (3)
Anemia	333 (29)	124 (11)	306 (30)	120 (12)	27 (17)	4 (3)
Edema	262 (23)	10 (<1)	218 (22)	6 (<1)	44 (28)	4 (3)
Parestesia y disestesia	254 (22)	16(1)	240 (24)	14 (1)	14 (9)	2 (1)
Dolor de cabeza	253 (22)	17 (1)	227 (23)	17 (2)	26 (17)	0
Disnea	244 (21)	59 (5)	209 (21)	52 (5)	35 (23)	7 (5)
Tos	232 (20)	5 (<1)	202 (20)	5 (<1)	30 (19)	0
Insomnio	232 (20)	7 (<1)	199 (20)	6 (<1)	33 (21)	1 (<1)
Rash	213 (18)	10 (<1)	170 (17)	6 (<1)	43 (28)	4 (3)
Artralgia	199 (17)	27 (2)	179 (18)	25 (2)	20 (13)	2 (1)
Neutropenia	195 (17)	143 (12)	185 (18)	137 (14)	10 (6)	6 (4)
Mareo (excluyendo vértigo)	195 (17)	18 (2)	159 (16)	13 (1)	36 (23)	5 (3)
Dolor en las extremidades	179 (15)	36 (3)	172 (17)	36 (4)	7(5)	0
Dolor abdominal	170 (15)	30 (3)	146 (14)	22 (2)	24 (15)	8 (5)
Dolor óseo	166 (14)	37 (3)	163 (16)	37 (4)	3 (2)	0
Dolor de espalda	151 (13)	39 (3)	150 (15)	39 (4)	1 (<1)	0
Hipotensión	147 (13)	37 (3)	124 (12)	32 (3)	23 (15)	5 (3)
Herpes Zoster	145 (12)	22 (2)	131 (13)	21 (2)	14 (9)	1 (<1)
Nasofaringitis	139 (12)	2 (<1)	126 (13)	2 (<1)	13 (8)	0
Infección del tracto respiratorio superior	138 (12)	2 (<1)	114 (11)	1(<1)	24 (15)	1 (<1)

48

[Handwritten Signature]
 Director Técnico
 Autorizada
 Mat. Nac. N° 11414



Eventos Adversos	Todos los Pacientes (N = 1163)		Mieloma Múltiple (N = 1008)		Linfoma de Células del manto (N = 155)	
	Todos los Eventos	≥ Grado 3	Todos los Eventos	≥ Grado 3	Todos los Eventos	≥ Grado 3
Mialgia	136 (12)	9 (<1)	121 (12)	9 (<1)	15 (10)	0
Neumonía	134 (12)	72 (6)	120 (12)	65 (6)	14 (9)	7 (5)
Calambres musculares	125 (11)	1 (<1)	118 (12)	1 (<1)	7 (5)	0
Deshidratación	120 (10)	40 (3)	109 (11)	33 (3)	11 (7)	7 (5)
Ansiedad	118 (10)	6 (<1)	1 (11)	6 (<1)	7 (5)	0

Descripción de los Eventos Adversos Seleccionados a partir de los Estudios Fase 2 y Fase 3 de mieloma múltiple y de Linfoma de Células del Manto Fase 2

Eventos Gastrointestinales

Un total del 87% de los pacientes experimentó al menos un trastorno gastrointestinal. Los trastornos gastrointestinales más comunes incluyeron náuseas, diarrea, constipación, vómitos y disminución del apetito. Otros trastornos gastrointestinales incluyeron dispepsia y disgeusia. Los eventos gastrointestinales grado 3 ocurrieron en 18% de los pacientes; los eventos grado 4 fueron del 1%. Los eventos gastrointestinales se consideraron serios en el 11% de los pacientes. El cinco por ciento (5%) de los pacientes discontinuaron debido a un evento gastrointestinal. Se informaron náuseas más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (57%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (44%) [ver **Advertencias y Precauciones**].

Trombocitopenia

Entre los estudios, la trombocitopenia asociada con VELCADE se caracterizó por una disminución en el recuento de plaquetas, durante el periodo de dosificación (días 1 a 11) y un regreso a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la trombocitopenia se informó en el 36% de los pacientes. La trombocitopenia fue Grado 3 en el 24%, ≥ Grado 4 en 5%, y seria en el 3% de los pacientes y el evento produjo la discontinuación de VELCADE en el 2% de los pacientes [ver **Advertencias y Precauciones**]. Se informó trombocitopenia más frecuentemente en los pacientes con mieloma múltiple (38%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (21%). La incidencia de trombocitopenia ≥ Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (32%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (11%). [ver **Advertencias y Precauciones**]

Neuropatía Periférica

En general, la neuropatía periférica NEC ocurrió en el 39% de los pacientes. La neuropatía periférica fue grado 3 para el 11% de los pacientes y grado 4 para <1% de los pacientes. El ocho por ciento (8%) de los pacientes discontinuó VELCADE debido a neuropatía periférica. La incidencia de la neuropatía periférica fue más alta entre los pacientes con linfoma de células del manto (55%) en comparación con los pacientes con mieloma múltiple (37%).

En el estudio de mieloma múltiple recidivante, entre los 87 pacientes que experimentaron neuropatía periférica Grado 2, el 51% había tenido una mejoría o se resolvió con un promedio de 3,5 meses desde la primera aparición.

Entre los pacientes con neuropatía periférica en los estudios de mieloma múltiple fase 2 que fue Grado 2 y llevó a la discontinuación o fue ≥ Grado 3, el 73% (24 de 33) informaron

Co-Directora Técnica
Aprobada
Mat. Mac. N° 11414



mejoría o resolución luego del ajuste de la dosis de VELCADE, con un tiempo promedio de mejoría de un Grado o más desde la última dosis de VELCADE de 33 días [ver **Advertencias y Precauciones**].

Hipotensión

La incidencia de la hipotensión (hipotensión postural, hipotensión ortostática e hipotensión NOS) fue del 13% en los pacientes tratados con VELCADE. La hipotensión fue Grado 1 o 2 en la mayoría de los pacientes, y Grado 3 en el 3% y \geq Grado 4 en $<1\%$. El tres por ciento (3%) informó la hipotensión como un SAE y el 1% discontinuó debido a la hipotensión. La incidencia de la hipotensión fue similar en los pacientes con mieloma múltiple (12%) y en los que tenían linfoma de células del manto (15%). Además, el 2% de los pacientes experimentaron hipotensión y tuvieron un evento sincopal. Puede ser necesario el ajuste de las dosis de las medicaciones antihipertensivas en los pacientes que reciben VELCADE [ver **Advertencias y Precauciones**].

Neutropenia

El recuento de neutrófilos disminuyó durante el periodo de dosificación de VELCADE (días 1 a 11) y regresó a los valores basales durante el periodo de descanso de 10 días durante cada ciclo de tratamiento. En general, la neutropenia ocurrió en el 17% de los pacientes y fue Grado 3 en el 9% de los pacientes y \geq Grado 4 en el 3%.

Se informó la neutropenia como un evento serio en $<1\%$ de los pacientes y $<1\%$ de los pacientes discontinuaron debido a la neutropenia. La incidencia de neutropenia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (18%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (6%). La incidencia de neutropenia \geq Grado 3 también fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (14%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (4%) [ver **Advertencias y Precauciones**].

Condiciones asténicas (Fatiga, Malestar, Debilidad)

Se informaron condiciones asténicas en el 64% de los pacientes. La astenia fue Grado 3 para el 16% y \geq Grado 4 en $<1\%$ de los pacientes. El cuatro por ciento (4%) de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a la astenia. Se informaron condiciones asténicas en el 62% de los pacientes con mieloma múltiple y en el 72% de los pacientes con linfoma de células del manto.

Pirexia

La pirexia ($>38^{\circ}\text{C}$) se informó como un evento adverso para el 34% de los pacientes. El evento fue Grado 3 en el 3% y \geq Grado 4 en $<1\%$. Se informó la pirexia como un evento adverso serio en el 6% de los pacientes y llevó a la discontinuación de VELCADE en $<1\%$ de los pacientes. La incidencia de pirexia fue más alta en los pacientes con mieloma múltiple (37%) en comparación con los pacientes con linfoma de células del manto (19%). La incidencia de pirexia \geq Grado 3 fue del 3% en los pacientes con mieloma múltiple en comparación con el 1% de los pacientes con linfoma de células del manto.

Infección del Virus Herpes

Los médicos deben considerar el uso de profilaxis antiviral en sujetos tratados con VELCADE. En los estudios randomizados de mieloma múltiple no tratado previamente y recidivante, la reactivación de las infecciones del virus herpes zoster fue más frecuente en los sujetos tratados con VELCADE (13%) que en los grupos de control (4-5%). Se observó herpes simplex en 2-8% de los sujetos tratados con VELCADE y en 1-5% en los grupos de control. En el estudio de mieloma múltiple no tratado previamente, la reactivación del virus herpes zoster en el grupo tratado con VELCADE, melfalán y prednisona fue menos frecuente

Co-Director Técnico
Aprobada
Mat. Lic. N° 11414



en sujetos que recibían terapia antiviral profiláctica (3%) que en sujetos que no recibieron terapia antiviral profiláctica (17%). En la experiencia posterior a la comercialización, se informaron casos raros de meningoencefalitis por herpes y herpes oftálmico.

Resumen Integrado de Seguridad (Mieloma Múltiple y Linfoma de Células del Manto)

Los datos de seguridad de los estudios fase 2 y 3 de 1,3 mg/m² dosis de VELCADE dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días en 1163 pacientes con mieloma múltiple (N=1008) y linfoma de células del manto (N=155) se integraron y tabularon. En estos estudios, el perfil de seguridad de VELCADE fue similar en pacientes con mieloma múltiple y linfoma de células del manto.

En el análisis integrado, los eventos adversos más comúnmente informados fueron las condiciones asténicas (incluyendo fatiga, malestar y debilidad) (64%), náuseas (55%), diarrea (52%), constipación (41%), neuropatía periférica NEC (incluyendo neuropatía periférica sensorial y neuropatía periférica agravada) (39%), trombocitopenia y disminución del apetito (incluyendo anorexia) (36% cada uno), pirexia (34%), vómitos (33%) y anemia (29%). El veinte por ciento (20%) de los pacientes experimentaron al menos 1 episodio de toxicidad ≥ Grado 4, más comúnmente trombocitopenia (5%) y neutropenia (3%).

Eventos Adversos Serios Adicionales a partir de Estudios Clínicos y con Posterioridad a la Comercialización

En los ensayos clínicos se han informado los siguientes SAEs clínicamente importantes que no se describen anteriormente en pacientes tratados con VELCADE administrado como monoterapia o bien en combinación con otros quimioterapéuticos. Estos estudios se realizaron en pacientes con malignidades hematológicas y en tumores sólidos.

Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo: Coagulación intravascular diseminada, linfopenia, leucopenia

Trastornos cardíacos: Angina de pecho, fibrilación auricular agravada, agitación atrial, bradicardia, paro sinusal, amiloidosis cardíaca, bloqueo atrioventricular completo, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, pericarditis, efusión pericárdica, Torsades de pointes, taquicardia ventricular.

Trastornos auditivos y laberínticos: Deterioro de la audición, vértigo

Trastornos visuales: Diplopía, y visión borrosa, infección conjuntival, irritación

Trastornos gastrointestinales: Ascitis, disfagia, impacto fecal, gastroenteritis, gastritis hemorrágica, hematemesis, duodenitis hemorrágica, íleo parálitico, obstrucción del intestino grueso, obstrucción intestinal parálitica, peritonitis, obstrucción del intestino delgado, perforación del intestino grueso, estomatitis, melena, pancreatitis aguda, petequia de la mucosa oral. reflujo gastroesofágico.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: eritema en el sitio de la inyección, neuralgia. dolor en el sitio de la inyección, flebitis

Trastornos hepato biliares: Colestasis, hemorragia hepática, hiperbilirrubinemia, trombosis de la vena porta, hepatitis. insuficiencia hepática

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad a la droga, hipersensibilidad mediada por el complejo inmunológico, angioedema, edema laríngeo

ANMAT
FOLIO 58
MESA DE ENTRADAS
Mat. Nac. N° 11414

5 3 3 8

ORIGINAL



Infecciones e infestaciones: Aspergilosis, bacteremia, infección del tracto urinario, infección viral por herpes, listeriosis, shock séptico, toxoplasmosis, candidiasis oral, sinusitis, infección relacionada con el catéter.

Complicaciones del procedimiento, envenenamiento y lesión: Fractura de huesos, hematoma subdural, complicación relacionada con el catéter,

Trastornos metabólicos y nutricionales: hipocalcemia, hiperuricemia, hipocaliemia, hipercaliemia, hiponatremia, hipernatremia.

Trastornos del sistema nervioso: ataxia, coma, disartria, disautonomía, encefalopatía, parálisis craneal, convulsión *grand mal* (convulsión generalizada tónico-clónica), accidente cerebrovascular hemorrágico, disfunción motora, compresión del cordón espinal, paraplejía, ataque isquémico transitorio, parálisis, neuralgia post-herpética, síndrome reversible de leucoencefalopatía posterior

Trastornos psiquiátricos: Agitación, confusión, cambio del estado mental, trastorno psicótico, idea de suicidio.

Trastornos urinarios y renales: Cálculos renales, hidronefrosis bilateral, espasmo de vejiga, hematuria, cistitis hemorrágica, incontinencia urinaria, retención urinaria, insuficiencia renal (aguda y crónica), glomerulonefritis proliferativa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedad pulmonar infiltrativa aguda difusa, neumonía por aspiración, atelectasia, enfermedad obstructiva crónica y exacerbada de las vías aéreas, disfagia, disnea, disnea por ejercicio, epistaxis, hemoptisis, hipoxia, infiltración pulmonar, efusión pleural, neumonitis, distrés respiratorio, hipertensión pulmonar.

Trastornos de la piel y tejidos sub-cutáneos: Urticaria, edema facial, rash (que puede ser prurítico), vasculitis leucocitoclástica

Trastornos vasculares: Accidente cerebrovascular, hemorragia cerebral, trombosis de vena profunda, embolia periférica, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar.

Experiencia Post-Marketing

A continuación se listan las reacciones adversas a la droga clínicamente significativas si no han sido informadas anteriormente.

Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan los porcentajes de reporte de reacciones adversas a la droga de la experiencia post-marketing mundial con VELCADE. Las frecuencias proporcionadas a continuación reflejan porcentajes de reporte y no se pueden hacer cálculos precisos de incidencia. Las reacciones adversas a la droga se clasifican por frecuencia, usando la siguiente convención: Muy comunes (>1/10), comunes (>1/100 y < 1/10), poco comunes (>1/1000 y < 1/100), raros (> 1/10.000 y < 1/1000), muy raros (< 1/10.000, incluyendo reportes aislados).

Annelisa Violante
Co-Directora Técnica
Apoiesada
Mat. Nac. N° 11414



Tabla 10: Reportes Post-marketing de Reacciones Adversas

Trastornos del Sistema Linfático y Sanguíneo	
<i>Coagulación intravascular diseminada</i>	Raro
Trastornos Cardíacos	
<i>Bloqueo atrioventricular completo, taponamiento cardíaco</i>	Raro
Trastornos auditivos y laberínticos	
<i>Sordera bilateral</i>	Raro
Trastornos Oculares	
<i>Herpes oftálmico, neuropatía ocular, ceguera</i>	Raro
Trastornos Gastrointestinales	
<i>Colitis isquémica, pancreatitis aguda</i>	Raro
Infecciones e Infestaciones	
<i>Meningoencefalitis de herpes</i>	Raro
Trastornos del Sistema Inmune	
<i>Angioedema</i>	Raro
Trastornos del Sistema Nervioso	
<i>Encefalopatía, neuropatía autonómica</i>	Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
<i>Enfermedad pulmonar infiltrativa aguda difusa</i>	Raro
<i>Hipertensión pulmonar</i>	Raro
Desordenes en Piel y tejidos subcutaneos	Muy Raro
Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis toxica epidérmica	Raro

SOBREDOSIFICACIÓN

Los estudios farmacológicos sobre la seguridad cardiovascular en monos demostraron que se asocian las dosis letales IV con disminuciones en la presión arterial, aumentos en la frecuencia cardíaca, aumentos en la contractilidad y por último hipotensión terminal. En los monos, las dosis de $3,0 \text{ mg/m}^2$ son superiores (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión progresiva que comenzó a la hora y progresó hasta la muerte a las 12 -14 horas luego de la administración.

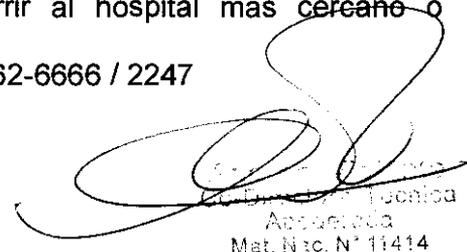
Durante los ensayos clínicos, no se reportaron casos de sobredosis con VELCADE. En adultos se han administrado dosis únicas de hasta $2,0 \text{ mg/m}^2$ por semana. Ante el caso de una sobredosis se deberán controlar los signos vitales del paciente y proporcionar cuidado auxiliar adecuado a fin de mantener la presión arterial y temperatura corporal (**ver PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**)

No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con VELCADE.

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

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

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


 Autorizada por el Comité de Control de Calidad
 Asociada
 Mat. N.º. N° 11414





INFORMACION PARA EL PACIENTE

VELCADE está propuesto para el uso bajo guía y supervisión de un profesional médico. Por favor, discuta con su médico la posibilidad de los siguientes efectos colaterales.

Efectos en la Capacidad para Conducir u Operar Maquinarias

VELCADE puede estar asociado con fatiga, mareos, síncope, hipotensión ortostática/postural, diplopía o bien visión borrosa. Por favor, tener cuidado al operar maquinarias, incluyendo los automóviles después del uso de VELCADE.

Embarazo/Lactancia.

Por favor, utilizar medidas anticonceptivas eficaces para evitar un embarazo y para evitar el amamantamiento durante el tratamiento con VELCADE.

Deshidratación/Hipotensión.

Después del uso de la terapia con VELCADE, usted puede experimentar vómitos y/o diarrea. Beba abundante cantidad de líquido. Si se presentan estos síntomas, consulte con su médico sobre cómo manejar o controlar los mismos.

Si experimenta síntomas de mareos o desvanecimientos, consulte con un profesional médico. Busque atención médica de inmediato si experimenta períodos de desmayos.

Medicaciones Concomitantes.

Por favor, consulte con su médico acerca del uso de cualquier otro medicamento que esté tomando. Su médico deseará estar en conocimiento sobre cualquier otro medicamento.

Neuropatía Periférica.

Contáctese con su médico si experimenta un empeoramiento en la neuropatía periférica o una nueva tal como entumecimiento, dolor o una sensación de ardor en pies o manos.

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

CONSULTE A SU MÉDICO

Estabilidad

Los viales de VELCADE sin abrir son estables hasta la fecha indicada en el envase, si se conservan en el envase original al abrigo de la luz.

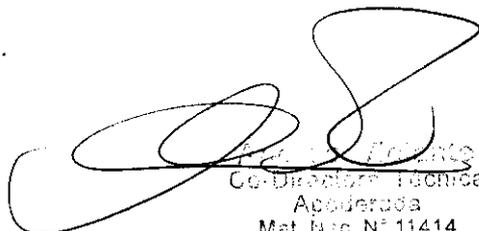
VELCADE no contiene conservantes antimicrobianos. Cuando se reconstituye según indicaciones, VELCADE se debe conservar a 25°C (77°F). VELCADE ya reconstituido deberá administrarse dentro de las ocho horas de su preparación. El material reconstituido puede conservarse en el vial original y/o la jeringa, previo a la administración. El producto puede almacenarse por hasta tres horas en una jeringa, sin embargo, el período de conservación total del material reconstituido no debe exceder las ocho horas cuando se expone a luz artificial.

PRESENTACIÓN.

VELCADE (bortezomib) inyectable se presenta en viales de 10 mL envasados individualmente en estuches, que contienen 3,5 mg de bortezomib en forma de un polvo o pasta blanca a blanquecina.

Cada estuche contiene 1 Vial de dosis única de 3,5 mg.

ALMACENAMIENTO



Co-Dirección Técnica
Aprobada
Mat. N.º 11414

5338
ORIGINAL



Los viales sin abrir pueden conservarse a una temperatura ambiente controlada de 25°C (77°F); desviaciones permitidas desde los 15° a los 30°C (59 a 86°F) [ver Temperatura Ambiente Controlada USP].
Mantener en su envase original al abrigo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 51.503

Director Técnico: Miguel A. Larroca
Elaborado en BEN VENUE LABORATORIES, INC.
300 Northfield Rd.
P.O. Box 46568
Beldford, OH
Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,
Mendoza 1259,
(1428) Buenos Aires
ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Amparo Mariante
Co-Director Técnica
Agricultura
Mat. Nac. N° 11414

FA