



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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N°

6017

BUENOS AIRES, 15 OCT 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009001-12-7 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, BORTEZOMIB 3,5 mg, 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.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6017**

Que a fojas 552 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, BORTEZOMIB 3,5 mg, 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 422 a 538.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3900/04 los prospectos autorizados por las fojas 422 a 460, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

100



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **6017**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.503 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009001-12-7

DISPOSICIÓN Nº

6017

js


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


LRA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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° **6017** 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, BORTEZOMIB 3,5 mg.-

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° 5338/11.-	Prospectos de fs. 422 a 538, corresponde desglosar de fs. 422 460.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM

Handwritten marks: a circled 'D' and the signature 'HSA'.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

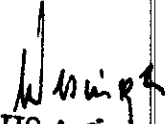
a la firma JANSSEN CILAG FARMACÉUTICA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.503 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de..... **15 OCT 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-009001-12-7

DISPOSICIÓN N°

js

6017


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



MCA



6017

PROSPECTO

VELCADE® BORTEZOMIB

Polvo liofilizado para inyectable

Industria norteamericana
Industria francesa

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) o uso subcutáneo.

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 $C_{19}H_{15}BN_4O_4$. 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.

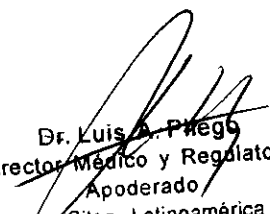
ACCION TERAPEUTICA


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.


Dr. Luis A. Prego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica



6017

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de Acción

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

Farmacodinamia

Luego de la administración de una dosis de bortezomib de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² dos veces por semana (n=12 por cada nivel de dosis), la inhibición máxima de la actividad del proteasoma 20S (relativo al basal) en sangre entera se observó 5 minutos después de la administración de la droga. La inhibición máxima comparable de la actividad del proteasoma 20S se observó entre las dosis de 1 y 1,3 mg/m². La inhibición máxima osciló del 70% al 84% y del 73% al 83% para los regímenes de dosis de 1 mg/m² y 1,3 mg/m² respectivamente.

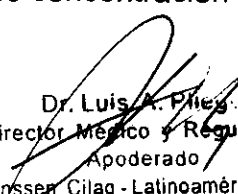
Farmacocinética

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 112 ng/ml, respectivamente. En dosis posteriores, cuando se administró dos veces por semana, las concentraciones plasmáticas observadas máximas medias se extendieron de 67 a 106 ng/mL para la dosis de 1,0 mg/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.

Después de un bolo intravenoso o una inyección subcutánea de una dosis de 1,3 mg/m² a pacientes (n=14 para intravenoso, n=17 para subcutáneo) con mieloma múltiple, la exposición sistémica total después de la administración de una dosis repetida (AUC_{last}) fue equivalente para la administración subcutánea e intravenosa. La C_{max} después de la administración subcutánea (20,4 ng/mL) fue inferior que la intravenosa (223 ng/mL). La relación media geométrica del AUC_{last} fue 0,99 y los intervalos de confianza del 90 % fueron del 80,18%-122,80%.

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.


Dr. Luis A. Pileg.
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
En directora técnica

8077

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

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 7 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 7).

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

[Signature]
 Dr. Luis A. Piñero
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

[Signature]
 Janssen Cilag S.A.
 Silvana Cecilia Caravetta
 Co - directora técnica

HOA

6077



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.

Pediátrico: No existen datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos.

Citocromo P450: Bortezomib es un inhibidor pobre del citocromo P450 1A2, 2C9, 2D6 y 3A4 microsomal hepático humano, con valores de IC₅₀ >30µM (>11,5µg/mL). Bortezomib puede inhibir la actividad de 2C19 (IC₅₀= 18 µM, 6,9 µg/mL) y aumenta la exposición a las drogas que son sustratos para esta enzima. Bortezomib no indujo las actividades del citocromo P450 3A4 y 1A2 en un cultivo primario de hepatocitos humanos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Mieloma Múltiple

Estudio Clínico Abierto, Randomizado en Pacientes con Mieloma Múltiple No Tratado Previamente:

Se condujo un estudio clínico prospectivo, internacional, randomizado (1:1), abierto de 682 pacientes para determinar si VELCADE administrado en forma intravenosa (1,3 mg/m²) en combinación con melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) resultó en una mejoría en el tiempo hasta la progresión (TTP) cuando se comparó con melfalán (9 mg/m²) y prednisona (60 mg/m²) en pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente. Se administró el tratamiento por un máximo de 9 ciclos (aproximadamente 54 semanas) y se discontinuó temprano por progresión de la enfermedad o por toxicidad inaceptable. Se recomendó profilaxis antiviral para pacientes en el grupo tratado con VELCADE.

La edad promedio de los pacientes del estudio fue de 71 años de edad (48;91), 50% eran del sexo masculino, 88% eran caucásicos y la puntuación de estado de desempeño de Karnofsky promedio para los pacientes fue de 80 (60;100). Los pacientes padecían mieloma de IgG/IgA/Cadena Liviana en instancias del 63%/25%/8%, una hemoglobina promedio de 105 g/L (64;165) y un recuento de plaquetas promedio de 221-500/microlitro (33.000; 587.000).

Los resultados de eficacia para el ensayo se presentan en la Tabla 1. En un análisis interino preespecificado (con un seguimiento promedio de 16,3 meses), la combinación de la terapia con VELCADE, melfalán y prednisona tuvo resultados significativamente superiores en el tiempo hasta la progresión, la sobrevida libre de progresión, la sobrevida global y el porcentaje de respuesta. El reclutamiento adicional se detuvo, y a los pacientes que recibían melfalán y prednisona se les ofreció VELCADE. Posteriormente, un análisis preespecificado de sobrevida global (con un seguimiento promedio de 36,7 meses con un porcentaje de riesgo de 0,65%, CI del 95 %: 0,51, 0,84) resultó en un beneficio de sobrevida estadísticamente significativo para el grupo de tratamiento con VELCADE, melfalán y prednisona a pesar de las siguientes terapias que incluyen regímenes a base de VELCADE. En un análisis actualizado de sobrevida global sobre la base de 387 muertes (seguimiento promedio de 60,1 meses), la sobrevida global promedio para el grupo tratado con VELCADE, melfalán y prednisona fue de 56,4 meses y para el grupo de tratamiento con melfalán y prednisona fue de 43,1 meses, con un porcentaje de riesgo de 0,695 (IC del 95 %: 0,57, 0,85).

Dr. Luis A. Pflieger
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
CA - Directora técnica

6017

Tabla 1: Resumen de los Análisis de Eficacia en el Estudio de Mieloma Múltiple No Tratado Previamente

Parámetro de Eficacia	VELCADE, Melfalán y Prednisona n=344	Melfalán y Prednisona n=338
Tiempo a la Progresión		
Eventos, n (%)	101 (29)	152 (45)
Promedio ^a (meses)	20,7	15,0
(IC de 95%)	(17,6, 24,7)	(14,1, 17,9)
Riesgo relativo ^b	0,54	
(IC del 95%)	(0,42, 0,70)	
Valor p ^c	0,000002	
Sobrevida Libre de Progresión		
Eventos, n (%)	135 (39)	190 (56)
Promedio ^a (meses)	18,3	14,0
(IC de 95%)	(16,6, 21,7)	(11,1, 15,0)
Riesgo relativo ^b	0,61	
(IC del 95%)	(0,49, 0,76)	
Valor p ^c	0,00001	
Porcentaje de Respuesta		
RC ^d n (%)	102 (30)	12 (4)
RP ^d n (%)	136 (40)	103 (30)
cRCn (%)	5 (1)	0
RC+ RP ^d n (%)	238 (69)	115 (34)
Valor p ^e	<10 ⁻¹⁰	
Sobrevida global con seguimiento promedio hasta 36,7 meses		
Eventos (muertes) n (%)	109 (32)	148 (44)
Promedio ^a (meses)	No alcanzado	43,1
(IC de 95 %)	(46,2, NR)	(34,8, NR)
Riesgo relativo ^b	0,65	
(IC de 95 %)	(0,51, 0,84)	
valor p ^c	0,00084	

Nota: Todos los resultados se basan en el análisis realizado con una duración promedio de seguimiento de 16,3 meses excepto para el análisis de supervivencia global.

^aEstimado Kaplan-Meier

^bEl estimado de riesgo relativo se basa en un modelo proporcional de Cox ajustado para factores de estratificación: beta2-microglobulina, albúmina y región. Un riesgo relativo menor a 1 indica una ventaja para VELCADE, melfalán y prednisona.

^cValor p basado en el test log-rank estratificado ajustado para factores de estratificación: beta2-microglobulina, albúmina, y región

^dCriterios EBMT: RC: remisión completa, cRC: respuesta casi completa, RP: respuesta parcial

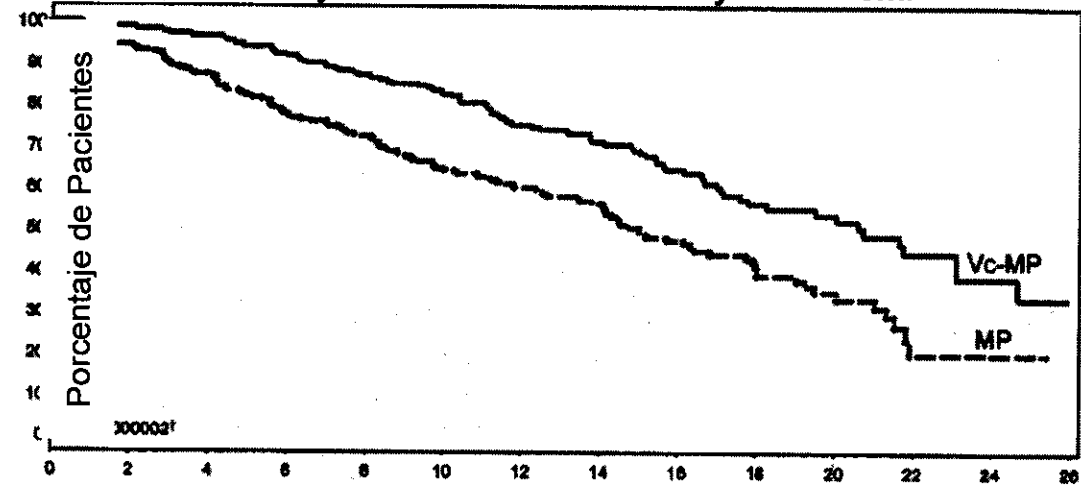
^eValor p para el Porcentaje de Respuesta (RC + RP) del análisis chi cuadrado de Cochran-Mantel-Haenszel ajustado para los factores de estratificación

TTP (tiempo para la progresión) fue estadísticamente más prolongado en el grupo tratado con VELCADE, melfalán y prednisona (ver Figura 1). (seguimiento promedio de 16,3 meses)

MSD

5017

**Figura 1: Tiempo para la Progresión
VELCADE, Melfalán y Prednisona vs. Melfalán y Prednisona**

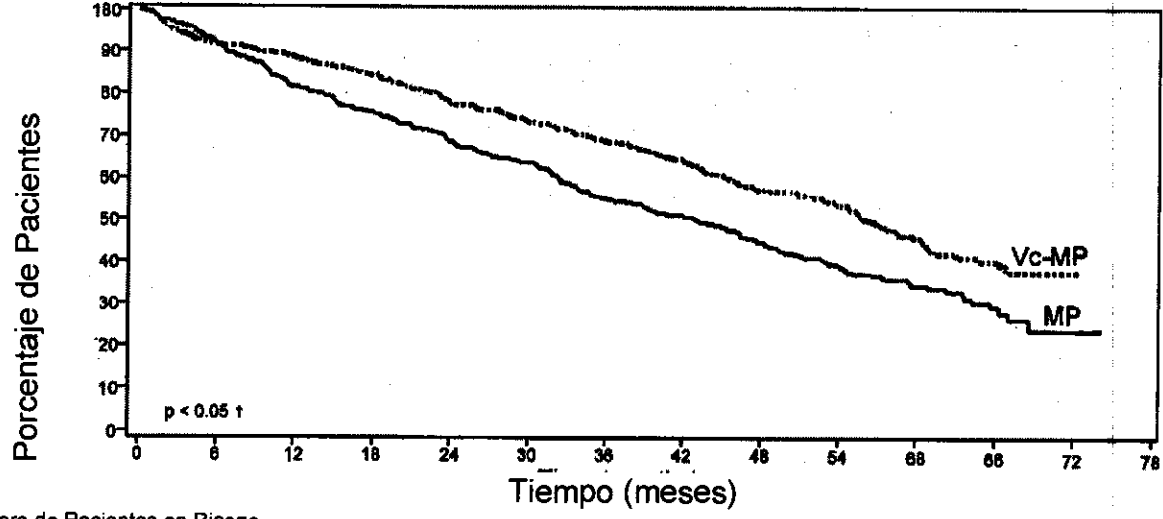


(meses)	Número de Pacientes en Riesgo												
Vc-Mp (n*)	344	309	280	258	240	200	159	114	81	53	35	20	13
MP (n*)	338	296	264	218	200	160	128	90	61	41	20	6	3

*Pacientes que permanecen después del intervalo de tiempo indicado
†Valor p del test log-rank

La sobrevida global fue estadísticamente y significativamente más prolongada en el grupo tratado con VELCADE, melfalán y prednisona (ver Figura 2).(seguimiento promedio de 60,1 meses)

**Figura 2: Sobrevida global
VELCADE, Melfalán y Prednisona vs. Melfalán y Prednisona**



Número de Pacientes en Riesgo														
Vc-Mp (n*)	344	300	288	270	246	232	216	199	176	158	78	34	1	0
MP (n*)	338	301	262	240	216	196	168	153	133	112	61	24	3	0

*Pacientes que permanecen después del intervalo de tiempo indicado
†Valor p del test log-rank

Estudio Clínico Randomizado en Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE vs. Dexametasona

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

HA

6097



Un estudio clínico prospectivo, fase 3, internacional, randomizado (1:1), estratificado, abierto que reclutó a 669 pacientes se diseñó para determinar si VELCADE producía mejoría en el tiempo hasta la progresión (TTP) comparado con altas dosis de dexametasona en pacientes con mieloma múltiple progresivo luego de 1 a 3 terapia previas. Los pacientes que se consideraron refractarios a las altas dosis previas de dexametasona se excluyeron al igual que aquellos que tenían neuropatía periférica basal Grado ≥ 2 o recuentos de plaquetas $< 50.000/\mu\text{L}$. Un total de 627 pacientes fueron evaluables por respuesta.

Los factores de estratificación se basaron en el número de líneas de terapias previas que el paciente había recibido previamente (1 línea previa versus más de una 1 línea de terapia), tiempo de progresión con relación al tratamiento previo (progresión durante o dentro de los 6 meses de la discontinuación de su terapia más reciente versus recidivante > 6 meses luego de la recepción de su terapia más reciente) y niveles de microglobulina β_2 de screening ($\leq 2,5$ mg/L versus $> 2,5$ mg/L).

A continuación se resumen las características basales del paciente y enfermedad en la Tabla 2.

Tabla 2: Resumen de las Características Basales del Paciente y Enfermedad en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante

Características del paciente	VELCADE N = 333	Dexametasona N = 336
Promedio de edad en años (rango)	62,0 (33, 84)	61,0 (27, 86)
Sexo: Hombres/ Mujeres	56% / 44%	60% / 40%
Raza: Caucásica / negra/ otra	90% / 6% / 4%	88% / 7% / 5%
Puntuación del estado de desempeño de Karnofsky ≤ 70	13%	17%
Hemoglobina < 100 g/L	32%	28%
Recuento de plaquetas $< 75 \times 10^9/\text{L}$	6%	4%
Características de la enfermedad		
Tipo de mieloma (%): IgG/IgA/Cadena liviana	60% / 23% / 12%	59% / 24% / 13%
Promedio de microglobulina β_2 (mg/L)	3,7	3,6
Albúmina, promedio (g/L)	39,0	39,0
Clearance de creatinina ≤ 30 mL/min [n (%)]	17 (5%)	11 (3%)
Promedio de la Duración del Mieloma Múltiple desde el Diagnóstico (Años)	3,5	3,1
Número de Líneas Terapéuticas Previas de Tratamiento		
Promedio	2	2
1 línea previa	40%	35%
> 1 línea previa	60%	65%
Terapia previa		
Cualquier esteroide previo, por ejemplo, dexametasona, VAD	98%	99%
Cualquier antraciclina previa, por ejemplo, VAD, mitoxantrona	77%	76%
Cualquier agente alquilante previo, por ejemplo, MP, VBMCP	91%	92%

Dr. Luis A. Pflieger
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Silvana Cecilia Caravetta
 Janssen Cilag S.A.
 Silvana Cecilia Caravetta
 Gerente técnica

Cualquier terapia de talidomida previa	48%	50%
Alcaloides de la vinca	74%	72%
Trasplante de hemocitoblastos previo/ otra terapia de dosis alta	67%	68%
Terapias experimentales previas u otros tipos de terapias	3%	2%

Los pacientes en el grupo de tratamiento de VELCADE recibieron ocho ciclos de tratamiento de 3 semanas seguidos por tres ciclos de tratamiento de 5 semanas de VELCADE. Los pacientes que lograban una RC fueron tratados por cuatro ciclos más después de la primera evidencia de RC. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 3 semanas, 1,3 mg/mg²/dosis de VELCADE se administró solo como un bolo IV dos veces por semana durante dos semanas los Días 1, 4, 8 y 11, seguida de un período de descanso de 10 días (Días 12 a 21).

Dentro de cada ciclo de tratamiento de 5 semanas, 1,3 mg/mg²/dosis de VELCADE se administró solo como un bolo IV durante una vez por semana durante 4 semanas los días 1, 8, 15 y 22, seguida de un período de descanso de 13 días (Días 23 a 35) [ver Dosis y Administración].

Los pacientes en el grupo de tratamiento de dexametasona recibieron cuatro ciclos de tratamiento de 5 semanas seguidos por cinco ciclos de tratamiento de 4 semanas. Dentro de cada ciclo de tratamiento de 5 semanas, se administró dexametasona 40 mg/día oral una vez al día los Días 1 a 4, 9 a 12 y 17 a 20 seguido de un período de descanso de 15 días (Días 21-35). Dentro de cada ciclo de tratamiento de 4 semanas, se administró dexametasona 40 mg/día oral una vez al día los Días 1 a 4, seguido de un período de descanso de 24 días (Días 5 a 28). A los pacientes con enfermedad progresiva documentada en el grupo de dexametasona se les ofreció VELCADE en una dosis estándar y en un cronograma de estudio complementario. Luego de un análisis preliminar pre-planificado del tiempo hasta la progresión, el grupo de dexametasona se detuvo y a todos los pacientes que se randomizaron a dexametasona se les ofreció VELCADE, independientemente del estado de la enfermedad.

En el grupo tratado con VELCADE, el 34% de los pacientes recibieron al menos una dosis de VELCADE en los 8 ciclos de 3 semanas de terapia y el 13% recibió al menos una dosis en los 11 ciclos. El número promedio de dosis de VELCADE durante el estudio fue 22, con un rango de 1 a 44. En el grupo tratado con dexametasona, el 40% de los pacientes recibió al menos una dosis en los 4 ciclos de tratamiento de 5 semanas de la terapia y el 6% recibió al menos una dosis en los 9 ciclos.

Los análisis del tiempo hasta el evento e índices de respuesta del estudio del mieloma múltiple recidivante fase 3 se presentan en la Tabla 3. La respuesta y la progresión se evaluaron usando los criterios del Grupo Europeo de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT). La respuesta completa (RC) requirió < 5% de células plasmáticas en la médula, 100% de reducción en la proteína M y un test de inmunofijación (IF) negativo. La respuesta parcial (RP) requiere ≥ 50% de reducción de la proteína del mieloma en suero y ≥ 90% de reducción de la proteína del mieloma en orina en al menos 2 ocasiones durante un mínimo de al menos 6 semanas junto con la enfermedad ósea estable y calcio normal. La respuesta casi completa (cRC) se definió según cumpliera todos los criterios para la respuesta completa incluyendo el 100% de reducción en la proteína M por electroforesis de proteína, sin embargo la proteína M aún era detectable por inmunofijación (IF⁺).

Tabla 3: Resumen de los Análisis de Eficacia en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante

Dr. Luis A. Piñero
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
 Silvana Cecilia Caravetta
 Gerente técnica

Parámetro de eficacia	Todos los pacientes		1 línea previa de terapia		> 1 línea previa de terapia	
	VELCADE n = 333	Dex n = 336	VELCADE n = 132	Dex n = 119	VELCADE n = 200	Dex n = 217
Tiempo hasta la progresión						
Eventos n (%)	147 (44)	196 (58)	55 (42)	64 (54)	92 (46)	132 (61)
Promedio ^a (IC del 95%)	6,2 meses (4,9, 6,9)	3,5 meses (2,9, 4,2)	7,0 meses (6,2, 8,8)	5,6 meses (3,4, 6,3)	4,9 meses (4,2, 6,3)	2,9 meses (2,8, 3,5)
Riesgo relativo ^b (IC del 95%)	0,55 (0,44, 0,69)		0,55 (0,38, 0,81)		0,54 (0,41, 0,72)	
Valor p ^c	<0,0001		0,0019		<0,0001	
Sobrevida global						
Eventos (muertes) n (%)	51 (15)	84 (25)	12 (9)	24 (20)	39 (20)	60 (28)
Riesgo relativo ^b (IC del 95%)	0,57 (0,40, 0,81)		0,39 (0,19, 0,81)		0,65 (0,43, 0,97)	
Valor p ^{c,d}	<0,05		<0,05		<0,05	
Índice de Respuesta						
Población ^e n = 627	n = 315	n = 312	n = 128	n = 110	n = 187	n = 202
RC ^f n (%)	20 (6)	2 (<1)	8 (6)	2 (2)	12 (6)	0 (0)
RP ^f n (%)	101 (32)	54 (17)	49 (38)	27 (25)	52 (28)	27 (13)
cRC ^{f,g} n (%)	21 (7)	3 (<1)	8 (6)	2 (2)	13 (7)	1 (<1)
RC+RP ^f n (%)	121 (38)	56 (18)	57 (45)	29 (26)	64 (34)	27 (13)
Valor p ^h	<0,0001		0,0035		<0,0001	

^a Estimado de Kaplan-Meier

^b El riesgo relativo se basa en el modelo proporcional de Cox con el tratamiento como única variable independiente. Un riesgo relativo menor a 1 indica una ventaja para VELCADE.

^c El valor p del test log-rango estratificado que incluye los factores de estratificación de la randomización.

^d No se puede suministrar el valor p preciso.

^e La población de respuesta incluye a pacientes que tenían enfermedad medible en la admisión y que recibieron por lo menos 1 dosis de la droga del estudio.

^f Los criterios de EBMT¹; cRC cumple con todos los criterios EBMT para la RC pero tiene IF positivo. Conforme a los criterios de EBMT, cRC está en la categoría RP.

^g En 2 pacientes, el IF fue desconocido.

^h El valor p para el Índice de Respuesta (RC+RP) desde la prueba de chi cuadrado de Cochran - Mantel - Haenszel ajustada para los factores de estratificación

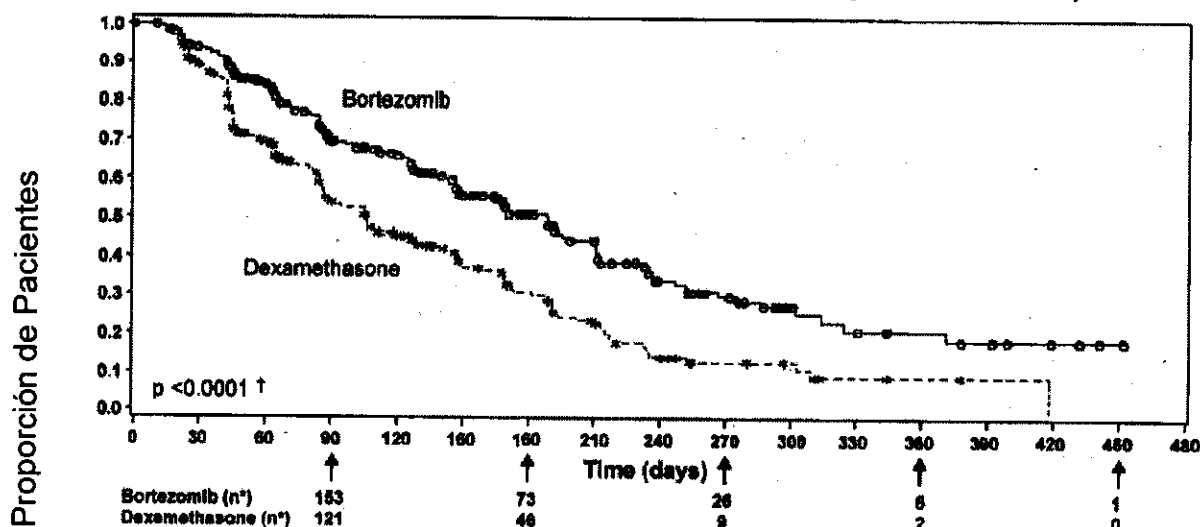
El TTP fue estadísticamente significativamente más prolongado en el grupo tratado con VELCADE (ver Figura 3).

Dr. Luis A. Pliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co - directora técnica

8017

**Figura 3: Tiempo para la Progresión
Bortezomib vs. Dexametasona (estudio de mieloma múltiple recidivante)**

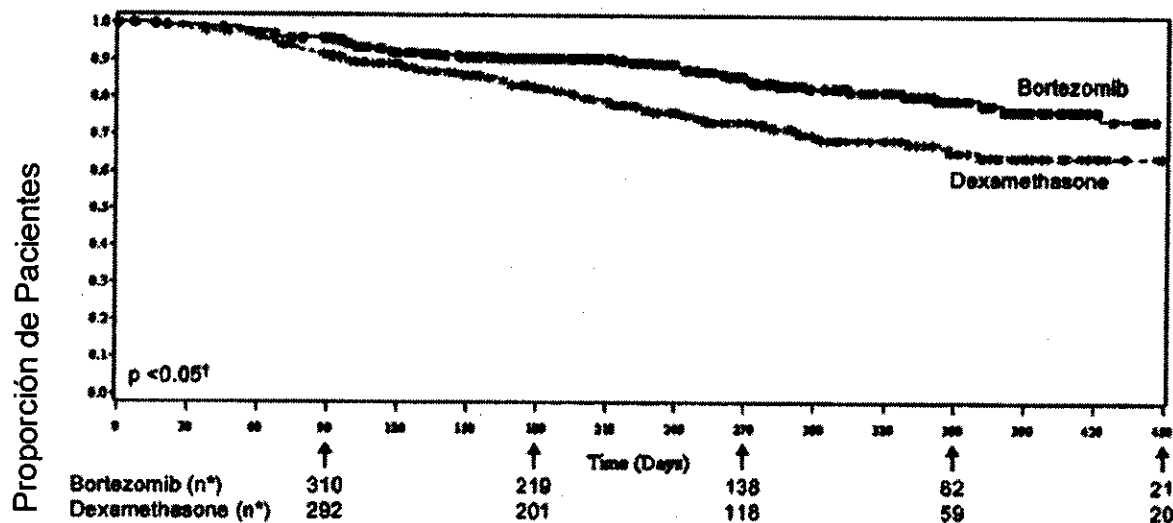


*Pacientes que quedan después del intervalo de tiempo indicado

†Valor p del test log-rank.

Como se observa en la Figura 4, VELCADE tuvo una ventaja de sobrevida significativa en relación a dexametasona ($p < 0,05$). El seguimiento promedio fue de 8,3 meses.

**Figura 4: Sobrevida global
Bortezomib vs. Dexametasona (estudio de mieloma múltiple recidivante)**



*Pacientes que quedan después del intervalo de tiempo indicado

†Valor p del test log-rank

Para los 121 pacientes que alcanzaron una respuesta (RC+PR) en el grupo de VELCADE, la duración promedio fue de 8,0 meses (IC del 95%: 6,9, 11,5 meses) comparado con los 5,6 meses (IC del 95%: 4,8, 9,2 meses) para los 56 pacientes que respondieron al tratamiento del grupo de dexametasona. El índice de respuesta fue significativamente más alto en el grupo de VELCADE independientemente de los niveles de microglobulina β_2 en la admisión.

Dr. Luis A. Pileg
Director Médico y Regula.
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

Estudio Clínico, Randomizado, Abierto de VELCADE Subcutáneo vs. Intravenoso en Mieloma Múltiple Recidivante

Un estudio abierto, randomizado, fase 3 de no inferioridad comparó la eficacia y la seguridad de la administración subcutánea de VELCADE versus la administración intravenosa. Este estudio incluyó a 222 pacientes sin antecedente de tratamiento con bortezomib con mieloma múltiple recaído, que fueron randomizados en una relación 2:1 para recibir 1,3 mg/m² de VELCADE ya sea por vía subcutánea (n=148) o intravenosa (n=74) durante 8 ciclos. A los pacientes que no obtuvieron una respuesta óptima (inferior a una Respuesta Completa (RC)) a la terapia con VELCADE solo después de 4 ciclos se les permitió recibir 20 mg diarios de dexametasona oral durante el día y día después de la administración de VELCADE (82 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 39 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso). Se excluyeron a los pacientes con neuropatía periférica o dolor neuropático basal Grado ≥ 2 , o recuentos de plaquetas $< 50.000/\mu\text{L}$. Un total de 218 pacientes resultaron evaluables para una respuesta. Los factores de estratificación se basaron en la cantidad de líneas de terapia previa que había recibido el paciente (1 línea previa versus más de 1 línea de terapia), y en la etapa del sistema internacional de clasificación por etapas (ISS) (que incorpora niveles de beta₂-microglobulina y albúmina; Etapas I, II o III).

Las características demográficas basales y otras de los dos grupos de tratamiento se resumen de la siguiente manera: la edad promedio de la población de pacientes fue aproximadamente de 64 años de edad (rango 38-88 años), principalmente hombres (subcutáneo: 50 % intravenoso: 64 %); el tipo primario de mieloma es IgG (subcutáneo: 65 % IgG, 26 % IgA, 8 % cadena liviana; intravenoso: 72 % IgG, 19 % IgA, 8 % cadena liviana), etapa del ISS I/II/III (%) fue 27, 41, 32, para ambos grupos subcutáneo e intravenoso, la puntuación de estado de desempeño de Karnofsky fue ≤ 70 % en el 22 % del grupo de tratamiento subcutáneo y en el 16 % del grupo de tratamiento intravenoso, el *clearance* de creatinina fue 67,5 mL/min en el grupo tratado en forma subcutánea y 73 mL/min en el grupo tratado en forma intravenosa, los años promedio desde el diagnóstico fueron 2,68 y 2,93 en el grupo subcutáneo e intravenoso respectivamente y la proporción de pacientes con más de una línea de terapia previa fue del 38 % en el grupo de tratamiento subcutáneo y del 35 % en el grupo de tratamiento intravenoso.

Este estudio cumplió su objetivo primario (no inferioridad) de que el único agente subcutáneo VELCADE retiene al menos el 60 % del porcentaje de respuesta general después de 4 ciclos en relación con el único agente intravenoso VELCADE. Los resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4: Resumen del Análisis de Eficacia en el Estudio de Mieloma Múltiple con Recaída de VELCADE Subcutáneo vs. Intravenoso

	VELCADE Subcutáneo n=148	VELCADE Intravenoso n=74
Población con Intención de Tratar		
Parámetro Primario		
Porcentaje de Respuesta a los 4 ciclos		
RG (RC+RP) n(%)	63 (43)	31 (42)
Relación de Porcentajes de Respuesta (IC de 95 %)	1,01 (0,73, 1,40)	
RC n (%)	11 (7)	6 (8)
RP n (%)	52 (35)	25 (34)
cRC n (%)	9 (6)	4 (5)
Parámetros Secundarios		
Porcentaje de Respuesta a los 8 ciclos		
RG (RC+RP)	78 (53)	38 (51)
RCn (%)	17 (11)	9 (12)
RP n (%)	61 (41)	29 (39)

cRC n (%)	14 (9)	7 (9)
Tiempo Promedio hasta la Progresión, meses	10,4	9,4
Sobrevida Libre de Progresión Promedio, meses	10,2	8,0
Sobrevida global a 1 año (%) ^a	72,6	76,7

^a La duración promedio de seguimiento es de 11,8 meses

Estudio Randomizado, Fase 2, de Respuesta a la Dosis en Mieloma Múltiple Recidivante

Un estudio multicéntrico y abierto randomizó a 54 pacientes con mieloma múltiple, con progresión o recidiva durante o luego de la terapia de primera línea para recibir 1 mg/mg² o de 1,3 mg/mg² de VELCADE como un bolo IV dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguido de un período de descanso de 10 días (Días 12 a 21). La duración promedio del tiempo entre los diagnósticos de mieloma múltiple y la primera dosis de VELCADE en este ensayo fue de 2,0 años y los pacientes habían recibido un promedio de 1 línea de tratamiento previa (promedio de 3 terapias previas). Una única respuesta completa se observó en cada dosis. Los índices de respuesta generales (RC+RP) fueron del 30% (8/27) con 1 mg/m² y del 38% (10/26) con 1,3 mg/m².

Estudio Fase 2, Abierto, de Extensión en Mieloma Múltiple Recidivante

Los pacientes de los dos estudios fase 2 que a criterio de los investigadores experimentarían beneficios clínicos adicionales continuaron recibiendo VELCADE más allá de 8 ciclos en un estudio de extensión. Sesenta y tres (63) pacientes de los estudios de mieloma múltiple fase 2 se reclutaron y recibieron un promedio de 7 ciclos adicionales de terapia de VELCADE durante un promedio total de 14 ciclos (rango de 7 a 32). La intensidad de la dosificación promedio general fue la misma tanto en el protocolo madre como en el estudio de extensión. El sesenta y siete por ciento (67%) de los pacientes iniciaron el estudio de extensión con la misma intensidad de dosis o con una intensidad de dosis más alta en la cual completaron el protocolo madre y el 89% de los pacientes mantuvieron el cronograma de dosificación estándar de 3 semanas durante el estudio de extensión. No se observaron toxicidades nuevas acumulativas o nuevas a largo plazo con la prolongación del tratamiento de VELCADE [ver *Reacciones Adversas*].

Linfoma de Células del Manto

Estudio Clínico Fase 2 de Grupo Único en Linfoma de Células del Manto Recidivante Luego de Terapias Previas

La seguridad y eficacia de VELCADE en el linfoma de células del manto recidivante o refractario se evaluaron en un estudio abierto, de grupo único, multicéntrico de 155 pacientes con enfermedad progresiva que habían recibido al menos 1 terapia previa. La edad promedio de los pacientes fue de 65 años (42, 89), el 81% fueron hombres y el 92% fueron caucásicos. Del total, el 75% tuvieron uno o más sitios extra-nodulares de la enfermedad y el 77% estaban en la etapa 4. En el 91% de los pacientes, la terapia previa incluyó todo lo siguiente: una antraciclina o mitoxantrona, ciclofosfamida y rituximab. Un total de treinta y siete por ciento (37%) de los pacientes fueron refractarios a su última terapia previa. Se administró un bolo IV de 1,3 mg/mg²/dosis de VELCADE dos veces por semana durante 2 semanas los días 1, 4, 8 y 11, seguida de un período de descanso de 10 días (Días 12 a 21) durante un máximo de 17 ciclos de tratamiento. Los pacientes que alcanzaron una RC o RCnc (remisión completa no confirmada) fueron tratados durante 4 ciclos más allá de la primera evidencia de RC o RCnc. El estudio empleó modificaciones de dosis por toxicidad [ver *Dosis y Administración*].

Dr. Luis A. Mica
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Ceollia Caravetta
Co-directora técnica

Las respuestas a VELCADE se muestran en la Tabla 5. Los índices de respuesta a VELCADE se determinaron de acuerdo con los Criterios de Respuesta del Taller Internacional (IWRC) en base a la revisión radiológica independiente de las exploraciones de TC. El número promedio de ciclos administrados entre todos los pacientes fue de 4; en los pacientes que respondieron el número promedio de ciclos fue de 8. El tiempo promedio hasta la respuesta fue de 40 días (rango de 31 a 204 días). La duración promedio del seguimiento fue de más de 13 meses.

Tabla 5: Resultados de la Respuesta en el Estudio Fase 2 de Linfoma de Células del Manto

Análisis de la Respuesta (N = 155)	N (%)	IC del 95%
Índice de Respuesta General (IWRC) (RC+RCnc+RP)	48 (31)	(24, 39)
Respuesta completa (RC + RCnc)	12 (8)	(4, 13)
RC	10 (6)	(3, 12)
RCnc	2 (1)	(0, 5)
Respuesta Parcial (RP)	36 (23)	(17, 31)
Duración de la Respuesta	Promedio	IC del 95%
RC+RCnc+RP (N = 48)	9,3 meses	(5,4, 13,8)
RC+RCnc (N = 12)	15,4 meses	(13,4, 15,4)
RP(N = 36)	6,1 meses	(4,2, 9,3)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial recomendada de VELCADE es 1,3 mg/m². VELCADE puede administrarse en forma intravenosa en una concentración de 1 mg/mL, o en forma subcutánea en una concentración de 2,5 mg/mL [ver *Reconstitución/ Preparación para Administración Intravenosa y Subcutánea*].

Cuando se administra en forma intravenosa, VELCADE se administra como una inyección intravenosa en bolo de 3 a 5 segundos.

Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen que se va a administrar.

VELCADE ES EXCLUSIVO PARA USO INTRAVENOSO O SUBCUTÁNEO. La administración intratecal ha resultado mortal.

Monoterapia

Dosis en Mieloma Múltiple y Linfoma de Células del Manto Recidivante

La dosis recomendada de VELCADE es 1,3 mg/m²/dosis administrada dos veces a la semana durante dos semanas (los días 1, 4, 8 y 11), seguida por un período de descanso de 10 días (los días 12 a 21). Para una terapia prolongada de más de 8 ciclos, 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.

Dr. Luis A. Flieger
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

Modificación de la Dosis y Reinicio de la Terapia para Mieloma Múltiple y Linfoma de Células del Manto Recidivante

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 mg/ m²/dosis reducida a 1,0 mg/ m²/dosis; 1,0 mg/ m²/dosis reducida a 0,7 mg/ m²/dosis).

Para las pautas de las modificaciones de la dosis para neuropatía periférica ver la sección Tratamiento de la Neuropatía Periférica.

Tratamiento de la Neuropatía Periférica

Se puede considerar comenzar con VELCADE en forma subcutánea para los pacientes con neuropatía periférica preexistente o en riesgo de padecerla. Los pacientes con neuropatía severa preexistente deben ser tratados con VELCADE solo después de una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio.

Los pacientes que experimentan neuropatía periférica nueva o empeorada durante la terapia con VELCADE es posible que requieran una disminución en la dosis y/o un cronograma de dosis menos intensa.

Para las pautas de modificación de la dosis o del cronograma para pacientes que experimentan dolor neuropático y/o neuropatía periférica relacionados con VELCADE ver la Tabla 6.

Tabla 6: Modificación de la Dosis Recomendada para una Neuropatía Motora o Sensitiva 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 (asintomático; parestesias y/o pérdida de reflejos de tendones profundos) sin dolor o pérdida de funciones	Ninguna acción
Grado 1 con dolor o Grado 2 (síntomas moderados; que limitan las Actividades instrumentales de la Vida Diaria (AVD) **)	Reducir VELCADE a 1,0 mg/ m ²
Grado 2 con dolor o Grado 3 (síntomas severos; que limitan las AVD de autocuidado***)	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 mg/ m ² , y modificar el esquema del tratamiento a una vez por semana.
Grado 4 (consecuencias con riesgo de vida; intervención urgente indicada)	Discontinuar VELCADE

* Clasificación basada en Criterios de Terminología Común de NCI CTCAE v4.0

** AVD instrumentales: se refiere a preparar comidas, hacer compras de alimentos, vestimenta, usar el teléfono, manejar dinero, etc.;

*** AVD de autocuidado: se refiere a poder bañarse, vestirse y desvestirse, alimentarse, usar el baño, tomar medicamentos y no estar postrado en la cama.

Dosis en 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 7).

Tabla 7: Modificación Recomendada de la Dosis Inicial para VELCADE en Pacientes con Deterioro Hepático

	<u>Nivel de Bilirrubina</u>	<u>Niveles de GOT (AST)</u>	<u>Modificación de la Dosis Inicial</u>
Leve	≤ 1,0x VLN	> VLN	Ninguna
	> 1,0x–1.5x VLN	Cualquiera	Ninguna
Moderado	> 1,5x–3x VLN	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 VLN	Cualquiera	

Abreviaturas: GOT = glutamato-oxalacetato transaminasa ;

AST = aspartato aminotransferasa; VLN = límite superior del rango normal .

Precauciones para la administración

La cantidad de droga contenida en un vial (3,5 mg) puede exceder la dosis habitual requerida. Se debe tener precaución al calcular la dosis para evitar la sobredosis. [ver *Reconstitución/ Preparación para Administración Intravenosa y Subcutánea*]

Cuando se administra en forma subcutánea, los lugares para la aplicación de la inyección (muslo o abdomen) se deben rotar. Se deben administrar las nuevas inyecciones al menos a una pulgada del sitio anterior y nunca en áreas donde el lugar tenga sensibilidad, moretones, eritemas o induraciones.

Si ocurren reacciones locales en el lugar de la inyección después de la administración de VELCADE en forma subcutánea, se puede administrar una solución de VELCADE menos concentrada (1 mg/mL en lugar de 2,5 mg/mL) en forma subcutánea [ver *Reconstitución/ Preparación para Administración Intravenosa y Subcutánea* y seguir las instrucciones de reconstitución para 1 mg/mL). De manera alternativa, se debe considerar la vía intravenosa de administración (ver *Reconstitución/ Preparación para Administración Intravenosa y*

6077



Subcutánea).

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 de VELCADE intravenoso, 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. En un ensayo clínico de VELCADE subcutáneo, se informó una reacción local en el 6% de los pacientes como un evento adverso, mayormente enrojecimiento.

Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental de VELCADE. VELCADE es sólo para uso IV y subcutáneo. **NO ADMINISTRAR VELCADE INTRATECAL.**

Reconstitución/ Preparación para su Administración Intravenosa y Subcutánea

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

Se usan diferentes volúmenes de cloruro de sodio al 0,9 % para reconstituir el producto para las diferentes vías de administración. La concentración reconstituida de bortezomib para la administración subcutánea (2,5 mg/mL) es mayor que la concentración reconstituida de bortezomib para administración intravenosa (1 mg/mL). **Debido a que cada vía de administración tiene una concentración reconstituida diferente, se debe tener precaución cuando se calcula el volumen a ser administrado [ver Precauciones de Administración].**

Para cada vial de uso único de 3,5 mg de bortezomib reconstituir con el siguiente volumen de cloruro de sodio al 0,9 % en base a la vía de administración (Tabla 8):

Tabla 8: Volúmenes de Reconstitución y Concentración Final para la Administración Intravenosa y Subcutánea			
Vía de administración	Bortezomib (mg/vial)	Diluyente (Cloruro de sodio al 0,9 %)	Concentración final de bortezomib (mg/mL)
Intravenosa	3,5 mg	3,5 mL	1 mg/mL
Subcutánea	3,5 mg	1,4 mL	2,5 mg/mL

Después de determinar el área de superficie corporal del paciente (ASC) en metros cuadrados, usar las siguientes ecuaciones para calcular el volumen total (mL) de VELCADE reconstituido a ser administrado:

• Administración Intravenosa [concentración de 1 mg/mL]

$$\frac{\text{dosis de VELCADE (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{1 \text{ mg/mL}} = \text{Volumen total de VELCADE (mL) a ser administrado}$$

• Administración Subcutánea [concentración de 2,5 mg/mL]

$$\frac{\text{dosis de VELCADE (mg/m}^2\text{)} \times \text{ASC del paciente (m}^2\text{)}}{2,5 \text{ mg/mL}} = \text{Volumen total de VELCADE (mL) a ser administrado}$$

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.

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co -directora técnica



Terapia Combinada

Dosis en Mieloma Múltiple sin Tratamiento Previo

VELCADE (bortezomib) Inyectable se administra en combinación con melfalán oral y prednisona oral durante 9 ciclos de tratamiento de 6 semanas como se muestra en la Tabla 9. 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). Deben transcurrir al menos 72 horas entre las dosis consecutivas de VELCADE.

Tabla 9: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)										
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) 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 con VELCADE en combinación con melfalán y prednisona:

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

Tabla 10-Modificaciones de la dosis durante ciclos de Terapia Combinada con VELCADE, Melfalán y Prednisona

Toxicidad	Modificación de la dosis o demora
Toxicidad hematológica durante un ciclo:	
• Si se observa neutropenia o trombocitopenia prolongada Grado 4, o trombocitopenia con hemorragia en el ciclo previo	Considerar la reducción de la dosis de melfalán en un 25% en el próximo ciclo.
• Si el recuento de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ o	La dosis de VELCADE se debe demorar

Dr. Luis A. Pineda
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
 Silvana Cecilia Caravetta
 Co -directora técnica

MCA



RAN $\leq 0.75 \times 10^9/L$ en una dosificación diaria de VELCADE (distinto al Día 1)

- 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)

Toxicidades no hematológicas Grado ≥ 3

La terapia con VELCADE se debe suspender 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 6.

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. Se deben controlar los recuentos de sangre completos (CBC) con frecuencia durante el tratamiento con VELCADE.

Ha habido casos mortales de administración intratecal accidental de VELCADE. VELCADE es sólo para uso IV y subcutáneo. **NO ADMINISTRAR VELCADE INTRATECAL.**

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 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 $1,3 \text{ mg/m}^2$ 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

Dr. Luis A. Pilego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co - directora técnica

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.

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 (incluyendo \geq Grado 3) 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 el ensayo de mieloma múltiple recidivante Fase 3 que compara VELCADE subcutáneo versus intravenoso la incidencia de eventos de neuropatía periférica Grado ≥ 2 fue del 24 % para subcutáneo y del 41 % para intravenoso. La neuropatía periférica Grado ≥ 3 ocurrió en el 6 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo, en comparación con el 16 % en el grupo de tratamiento intravenoso. Se puede considerar comenzar con VELCADE en forma subcutánea en los pacientes con neuropatía periférica preexistente o con un elevado riesgo de padecerla.

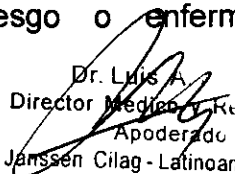
En los pacientes que experimentan un empeoramiento en la neuropatía periférica o nueva puede ser necesario un cambio en la dosis y en el régimen de VELCADE (**ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**). Luego de los ajustes de la dosis, la mejoría o resolución de la neuropatía periférica se informó en el 51% de los pacientes con neuropatía periférica \geq 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 \geq 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 y/o simpaticomiméticos.

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

Dr. Luis A. 
 Director Médico y Re.
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica


 Janssen Cilag S.A.
 Silvana Cecilia Caravetta
 Co - directora técnica

MFA

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 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 difusa 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.

Ha habido informes de hipertensión pulmonar asociada con la administración de VELCADE en ausencia de insuficiencia cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar significativa.

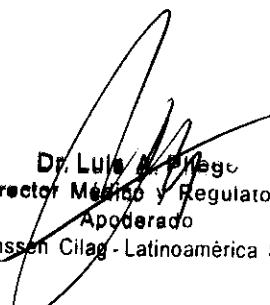
En el caso de síntomas cardiopulmonares nuevos o empeorados, se debe conducir una rápida evaluación diagnóstica integral.

Análisis de Laboratorio


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

Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible (RPLS)

Ha habido informes de RPLS en pacientes que reciben VELCADE. El RPLS es un trastorno neurológico raro e reversible que puede presentar convulsiones, hipertensión, dolor de cabeza, letargo, confusión, ceguera y otras alteraciones visuales y neurológicas. La toma de imágenes del cerebro, preferentemente RNM (Resonancia Nuclear Magnética), se usa para confirmar el diagnóstico. En pacientes que desarrollan RPLS, se debe discontinuar el uso de VELCADE. Se desconoce la seguridad de reiniciar la terapia con VELCADE en pacientes que previamente experimentan RPLS.



Dr. Luis A. Pileggi
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur



Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co - directora técnica

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. Puede ocurrir íleo. Para evitar la deshidratación se deberá administrar un reemplazo electrolítico y de fluidos.

Trombocitopenia/Neutropenia

VELCADE está asociado con trombocitopenia y neutropenia. 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 o neutropenia 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 11**. 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 (4%) 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. La incidencia de neutropenia febril fue de $< 1\%$.

Tabla 11: Severidad de la Trombocitopenia en Relación al Recuento de Plaquetas previo al Tratamiento en el Estudio Fase 3 de mieloma múltiple.

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

* Se requirió para la elegibilidad del estudio un recuento basal de plaquetas de $50.000/\mu\text{L}$

** Se perdió la información de 1 paciente en la admisión.

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

Dr. Luis A. Bliego
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Silvana Cecilia Caravetta
 Janssen Cilag S.A.
 Silvana Cecilia Caravetta
 Co-directora técnica

6017



múltiples medicaciones concomitantes y con serias condiciones médicas subyacentes. Otros eventos hepáticos reportados incluyeron el aumento asintomático de las enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, y hepatitis. Tales 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 $\geq 1,2 \text{ mg/m}^2$ 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.

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 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.

Dr. Luis A. Piiego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

6077



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.

Pacientes Diabéticos

Se debe aconsejar a los pacientes que controlen su glucemia con frecuencia si están usando un medicamento antidiabético oral y notifiquen a su médico de algún cambio en su nivel de azúcar en la sangre.

Neuropatía Periférica

Se debe instruir a los pacientes que se contacten con su médico si experimentan neuropatía periférica o empeoramiento de la misma tal como hormigueo, entumecimiento, dolor, una sensación de ardor en manos o pies, o debilidad en los brazos y en las piernas.

Otros:

Se debe instruir a los pacientes que contacten a su médico si desarrollan un rash, experimentan falta de aire, tos o hinchazón en los pies, tobillos o piernas, convulsiones, dolor de cabeza persistente, disminución visual, un aumento en la presión arterial o visión borrosa.

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 CYP3A4, 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)

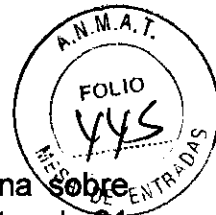
Un estudio de interacción droga-droga que evaluó el efecto del omeprazol, un potente inhibidor de CYP2C19, en la farmacocinética de VELCADE no mostró un efecto significativo en la farmacocinética de bortezomib, en base a datos de 17 pacientes.

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

Dr. Luis A. Eliego
Director Médico y Regulatorio
Apoderado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co -directora técnica

6017



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.

Uso en Poblaciones Específicas

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 669 pacientes reclutados en el estudio de mieloma múltiple recidivante, 245 (37%) tenía 65 años de edad o más: 125 (38%) estaban en el grupo tratado con VELCADE y 120 (36%) en el grupo tratado con dexametasona. El tiempo promedio hasta la progresión y la duración promedio de la respuesta para los pacientes ≥ 65 fue más prolongado con VELCADE en comparación con dexametasona [5,5 meses versus 4,3 meses y 8,0 meses versus 4,9 meses, respectivamente]. En el grupo tratado con VELCADE, el 40% (n=46) de los pacientes evaluables de ≥ 65 de edad experimentaron respuesta (RC+RP) versus el 18% (n=21) en el grupo tratado con dexametasona. La incidencia de los eventos de grado 3 ó 4 informados ocurrieron en un 64%, 78% y 75% en pacientes ≤ 50 años de edad, entre 51 y 64 años de edad

Dr. Luis A. Piles
Director Médico y Regulador
Apoderado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Ca - directora técnica

y > 65 años de edad, respectivamente.

No se observaron diferencias generales en la seguridad o efectividad entre los pacientes de \geq 65 de edad y pacientes más jóvenes que recibieron VELCADE; pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Pacientes con Deterioro Renal

La farmacocinética de VELCADE no está influenciada por el grado de deterioro renal. Por lo tanto, los ajustes de dosis de VELCADE no son necesarios para los pacientes con insuficiencia renal. Como la diálisis puede reducir las concentraciones de VELCADE, la droga debe ser administrada después del procedimiento de diálisis. Para información concerniente a la dosis de melfalán en pacientes con deterioro renal ver la información de prescripción del elaborador.

Pacientes con Deterioro Hepático

La exposición de bortezomib aumenta en pacientes con deterioro hepático moderado y severo. La dosis inicial debe reducirse en dichos pacientes. [ver Dosis y Administración, Precauciones y Farmacocinética]

Pacientes con Diabetes

Durante los ensayos clínicos, se informó hipoglucemia e hiperglucemia en pacientes diabéticos que recibían hipoglucemiantes orales. Los pacientes bajo agentes antidiabéticos orales que reciben tratamiento con VELCADE pueden requerir un control minucioso de sus niveles de glucemia y el ajuste de la dosis de su medicamento antidiabético.

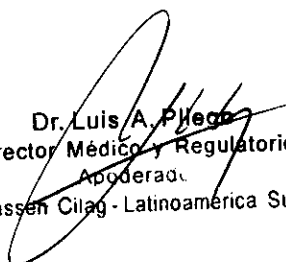
REACCIONES ADVERSAS


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

La Tabla 12 describe los datos de seguridad de 340 pacientes con mieloma múltiple no tratado previamente que recibieron VELCADE ($1,3 \text{ mg/m}^2$) en combinación con melfalán (9 mg/m^2) y prednisona (60 mg/m^2) en un estudio randomizado prospectivo.

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

Tabla 12: Eventos Adversos más Comúnmente Informados ($\geq 10\%$ en el grupo tratado con VELCADE, Melfalán y Prednisona) con Intensidad Grados 3 y 4 en el Estudio de Mieloma Múltiple Sin Tratamiento Previo


 Dr. Luis A. Pleguez
 Director Médico y Regulatorio
 Apoderado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur


 Janssen Cilag S.A.
 Silvana Cecilia Caravetta
 Co-directora técnica

Sistema / órgano 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
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Trombocitopenia	178 (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 (1)	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 de Administración						
Pirexia	99 (29)	8 (2)	2 (1)	64 (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 (11)	1 (<1)	0	27 (8)	0	0
Trastornos Musculoqueléticos 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

0017



Sistema / órgano 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
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)

Estudio Randomizado de Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE vs. Dexametasona

Los datos de seguridad descritos a continuación y en la Tabla 13 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

MGA

Dr. Luis A. Piñero
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Su

[Firma]
Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

5077



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).

Se consideró que 4 muertes estuvieron relacionadas con VELCADE en el estudio fase 3: 1 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.

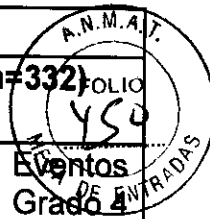
Eventos Adversos Más Comúnmente Informados en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE vs. Dexametasona

En la **Tabla 13** 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 13: 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)

Dr. Luis A. Pliago
Director Médico y Regulatorio
Asesorado
Janssen Cilag Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Gerente Directora técnica



	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)	26 (8)	3 (<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)	24 (7)	1 (<1)
Dolor en las extremidades	50 (15)	5 (2)	0	24 (7)	2 (<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
Edema en miembros inferiores	35 (11)	0	0	43 (13)	1 (<1)	0

Dr. Luis A. Diego
 Director Médico y Regulatorio
 Autorizado
 Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
 Silvana Cecilia Caravetta
 Co-directora técnica

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

Experiencia de Seguridad del Estudio de Extensión Abierto Fase 2 en Mieloma Múltiple Recidivante

En el estudio de extensión abierto fase 2 de los 63 pacientes 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.

Experiencia de Seguridad de Estudio Abierto Fase 3 de VELCADE Subcutáneo vs. Intravenoso en Mieloma Múltiple Recidivante.

Se evaluaron la seguridad y eficacia de VELCADE administrado en forma subcutánea en un estudio Fase 3 con la dosis recomendada de 1,3 mg/m². Fue un estudio randomizado, comparativo de VELCADE subcutáneo vs. intravenoso en 222 pacientes con mieloma múltiple recidivante. Los datos de seguridad descriptos a continuación en la Tabla 14 reflejan la exposición ya sea de VELCADE subcutáneo (n=147) o VELCADE intravenoso (n=74) [ver Estudios Clínicos]

Tabla 14: Eventos Adversos Más Comúnmente Informados (≥ 10 %), con Intensidad Grado 3 y ≥ 4 en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante (N=221) de VELCADE Subcutáneo vs. Intravenoso

Sistema/órgano MedDRA Término Preferido	Subcutáneo (N=147) ^a			Intravenoso (N=74) ^a		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 n (%)	≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 N (%)	≥4
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Anemia	53 (36)	14 (10)	4 (3)	26 (35)	6 (8)	0
Leucopenia	29 (20)	9 (6)	0	16 (22)	4 (5)	1 (1)
Neutropenia	42 (29)	22 (15)	4 (3)	20 (27)	10 (14)	3 (4)
Trombocitopenia	52 (35)	12 (8)	7 (5)	27 (36)	8 (11)	6 (8)
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal	5 (3)	1 (1)	0	8 (11)	0	0
Dolor abdominal superior	3 (2)	0	0	8 (11)	0	0
Constipación	21 (14)	1 (1)	0	11 (15)	1 (1)	0
Diarrea	35 (24)	2 (1)	1 (1)	27 (36)	3 (4)	1 (1)
Náuseas	27 (18)	0	0	14 (19)	0	0
Vómitos	17 (12)	3 (2)	0	12 (16)	0	1 (1)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de la						

Dr. Luis A. Diego
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

Sistema/órgano MedDRA Término Preferido	Subcutáneo (N=147) ^a			Intravenoso (N=74) ^a		
	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 n (%)	≥4	Total n (%)	Toxicidad Grado 3 N (%)	≥4
administración						
Astenia	23 (16)	3 (2)	0	14 (19)	4 (5)	0
Fatiga	17 (12)	3 (2)	0	15 (20)	3 (4)	0
Pirexia	28 (19)	0	0	12 (16)	0	0
Infecciones e infestaciones						
Herpes zoster	16 (11)	2 (1)	0	7 (9)	1 (1)	0
Investigaciones						
Disminución del peso	22 (15)	0	0	2 (3)	1 (1)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	14 (10)	0	0	7 (9)	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor de espalda	21 (14)	1 (1)	0	8 (11)	1 (1)	1 (1)
Dolor de extremidades	8 (5)	1 (1)	0	8 (11)	2 (3)	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	5 (3)	0	0	8 (11)	0	0
Neuralgia	35 (24)	5 (3)	0	17 (23)	7 (9)	0
Neuropatías periféricas NEC ^b	56 (38)	8 (5)	1 (1)	39 (53)	11 (15)	1 (1)
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	18 (12)	0	0	8 (11)	0	0
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Disnea	11 (7)	2 (1)	0	9 (12)	2 (3)	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión	14 (10)	3 (2)	0	3 (4)	0	0

^a Población de seguridad: 147 pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo y 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio

^b Representa término de nivel elevado del MedDRA

En general, los datos de seguridad fueron similares para los grupos de tratamiento subcutáneo e intravenoso. Las diferencias se observaron en los porcentajes de algunos eventos adversos Grado ≥ 3 . Las diferencias de $\geq 5\%$ se informaron en neuralgia (3% subcutáneo vs. 9% intravenoso), neuropatía periférica (6% subcutáneo vs. 16% intravenoso) y trombocitopenia (14% subcutáneo vs. 19% intravenoso).

Se informó una reacción local en el 6% de los pacientes en el grupo subcutáneo como un evento adverso, mayormente enrojecimiento. Solo 2 pacientes (1%) informaron tener

6 0 7 7



reacciones adversas, 1 caso de prurito y 1 caso de enrojecimiento. Las reacciones locales condujeron a la reducción de la concentración de la inyección en un paciente y la discontinuación de la droga en otro paciente. Los eventos de reacción local se resolvieron en una media de 6 días.

Las reducciones de la dosis ocurrieron debido a eventos adversos relacionados con la droga en el 31 % de los pacientes en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 43 % de los pacientes tratados en forma intravenosa. Los eventos adversos más comunes que llevaron a una reducción de la dosis incluyeron neuropatía sensorial periférica (17 % en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 31 % en el grupo de tratamiento intravenoso); y neuralgia (11 % en el grupo de tratamiento subcutáneo en comparación con el 19 % en el grupo de tratamiento intravenoso).

Eventos Adversos Serios (EAS) y Eventos que Llevan a la Discontinuación del Tratamiento en el Estudio de Mieloma Múltiple Recidivante de VELCADE Subcutáneo vs. Intravenoso

La incidencia de eventos adversos serios fue similar para el grupo de tratamiento subcutáneo (36 %) y el grupo de tratamiento intravenoso (35 %). Los EAS más comúnmente informados en el grupo de tratamiento subcutáneo fueron neumonía (6 %) y pirexia (3 %). En el grupo de tratamiento intravenoso, los EAS más comúnmente informados fueron neumonía (7 %), diarrea (4 %), neuropatía sensorial periférica 3 %) e insuficiencia renal (3 %).

En el grupo de tratamiento subcutáneo, 27 pacientes (18 %) discontinuaron el tratamiento de estudio debido a un evento adverso relacionado con la droga en comparación con 17 pacientes (23 %) en el grupo de tratamiento intravenoso. Entre los 147 pacientes tratados en forma subcutánea, el evento relacionado con la droga más comúnmente informado que llevó a la discontinuación fue la neuropatía sensorial periférica (5 %) y la neuralgia (5 %). Entre los 74 pacientes en el grupo de tratamiento intravenoso, los eventos relacionados con la droga más comúnmente informados que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron neuropatía sensorial periférica (9 %) y neuralgia (9 %).

Dos pacientes (1 %) en el grupo de tratamiento subcutáneo y 1 (1 %) paciente en el grupo de tratamiento intravenoso murieron debido a un evento adverso relacionado con la droga durante el tratamiento. En el grupo de tratamiento subcutáneo las causas de muerte fueron un caso de neumonía y uno de muerte súbita. En el grupo de tratamiento intravenoso la causa de muerte fue insuficiencia de la arteria coronaria.

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. Este análisis no incluye datos del Estudio Abierto Fase 3 de VELCADE subcutáneo vs. intravenoso en mieloma múltiple recidivante. 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%).

Dr. Luis A. Pilego
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen-Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

MSA

Eventos Adversos Serios (SAEs) y Eventos que Condujeron a la Discontinuación del Tratamiento en el Resumen Integrado de Seguridad

Un total del 50% de los pacientes experimentaron SAEs durante los estudios. Los SAEs más comúnmente informados incluyeron neumonía (7%), pirexia (6%), diarrea (5%), vómitos (4%) y náuseas, deshidratación, disnea y trombocitopenia (3% cada uno).

Los eventos adversos que el investigador consideró relacionados con la droga y que condujeron a la discontinuación ocurrieron en el 22% de los pacientes. Las razones para la discontinuación incluyeron neuropatía periférica (8%), condiciones asténicas (3%) y trombocitopenia y diarrea (2% cada uno).

En total, el 2% de los pacientes murieron y la causa de muerte fue considerada por el investigador como posiblemente relacionada con la droga de estudio: incluyendo informes de paro cardíaco, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, neumonía y sepsis.

Eventos Adversos Más Comúnmente Informados en el Resumen Integrado de Seguridad

Los eventos adversos más comunes se muestran en la Tabla 15. 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 15: 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	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)

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
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)
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)	111 (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 un 36% de los pacientes. La

trombocitopenia fue Grado 3 en el 24%, \geq Grado 4 en 5%, y sería 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 \geq 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 \geq Grado 3, el 73% (24 de 33) informaron 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)

Dr. Luis A. Pilego
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

6097



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 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.

Eventos Adversos Serios Adicionales a partir de Estudios Clínicos 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, ileo paralítico, obstrucción del intestino grueso, obstrucción intestinal paralítica, peritonitis, obstrucción del intestino delgado,

Dr. Luis A. Piiego
Director Médico y Regulatorio
Asesorado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co - directora técnica

HCA

0017



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 hepatobiliares: 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

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

1407
Dr. Luis A. Puga
Director Médico y Regulatorio
Aprobado
Janssen Cilag Latinoamérica Sur

Silvana Cecilia Caravetta
Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

Las siguientes reacciones adversas a la droga han sido identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización mundial con VELCADE. Debido a que estas reacciones se informan de modo voluntario de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar en forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a la droga: bloqueo atrioventricular completo, taponamiento cardíaco, colitis isquémica, encefalopatía, disautonomía, sordera bilateral, coagulación intravascular diseminada, hepatitis, pancreatitis aguda, shock séptico, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), angioedema, enfermedad pulmonar infiltrativa aguda difusa, síndrome leucoencefalopático posterior reversible, necrólisis tóxica epidérmica, dermatosis neutrofílica febril aguda (síndrome de Sweet), meningoencefalitis de herpes, neuropatía óptica, ceguera y herpes oftálmico.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay un antídoto específico conocido para la sobredosis con VELCADE. En los seres humanos, se han informado resultados fatales luego de la administración de más de dos veces la dosis terapéutica recomendada, que estaban asociadas con la aparición aguda de la hipotensión sintomática y trombocitopenia. En el caso de una sobredosis se deben controlar los signos vitales del paciente y proporcionar atención médica de respaldo adecuada. Los estudios en monos y perros demostraron que las dosis intravenosas de bortezomib tan bajas como dos veces la dosis clínica recomendada sobre una base de mg/m^2 se asociaron con aumentos en la frecuencia cardíaca, disminuciones en la contractilidad, hipotensión y muerte. En los estudios realizados en perros, un aumento leve en el intervalo QT corregido se observó con dosis que produjeron la muerte. En los monos, las dosis de $3,0 \text{ mg}/\text{m}^2$ y superiores (aproximadamente el doble de la dosis clínica recomendada) causaron hipotensión que comenzó una hora después de la administración y progresó hasta la muerte en 12 a 14 horas luego de la administración de la droga.

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

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 ocho 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

Dr. Luis A. Pirago
Director Médico y Laboratorio
Acreditado
Janssen Cilag - Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co - directora técnica

6017



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

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

Elaborado en PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION,

Avenue De Bearn, Idron, F-64320, Francia

Importado por JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A.,

Mendoza 1259, (1428) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

ARGENTINA

® Marca Registrada

Fecha de última revisión:

Dr. Luis A. Diego
Director Regulatorio
Janssen Cilag, Latinoamérica Sur

Janssen Cilag S.A.
Silvana Cecilia Caravetta
Co-directora técnica

hca